

初期緑内障人眼視路各部位における 軸索径差異の検討

杉浦 寅男・伊賀 俊行 (神戸大学医学部眼科学教室)
浅井 利通・溝上 国義

要 約

初期緑内障人眼および正常対照眼において、網膜、乳頭篩状板、球後視神経の各部位における胞体径および軸索径の分布について比較検討を行なった。乳頭篩状板における弓状線維領域で、緑内障眼では神経線維の密度が低下しており、特に、大きな軸索径を持つものの減少が明らかであった。この傾向は、視野障害の出現していた下方弓状線維領域で著明であり、大きな軸索はほとんど消失していた。網膜、篩状板、視神経の各部位における弓状線維領域で、大きな胞体径および軸索径の占める割合は、緑内障眼では各部位とも正常眼に比して減少していた。視野障害の出現していた下方弓状線維領域では、各部位とも上方弓状線維領域に比してさらに減少しており、これは乳頭篩状板においても最も顕著であった。以上より、緑内障眼における初期の障害様式では、比較的大きな軸索径を持つ線維が優先して障害され、かつこの変化は乳頭篩状板において最も高度に起こっている事が示唆された。(日眼会誌 93:1075-1080, 1989)

キーワード：緑内障，視神経障害，軸索径，篩状板

Studies on Diameter Distribution of Axons in the Optic Pathway in Human Glaucoma

Torao Sugiura, Toshiyuki Iga, Toshimichi Asai
and Kuniyoshi Mizokami

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kobe University

Abstract

The distribution of diameters of axons and somas at the level of the optic nerve, lamina cribrosa and retina were compared between human glaucomatous eye and normal control eyes. At the level of lamina scleralis of the glaucomatous eye, there was a tendency for large nerve fibers to be lost in the arcuate nerve fiber area particularly in the inferior arcuate nerve fiber area, where the corresponding visual field defect was detected. The percentages of large axons and somas in the arcuate nerve fiber area decreased in the glaucomatous eye both at the level of the optic nerve, retina but most of all at the level of lamina cribrosa. These results suggest that the mode of optic nerve damage in early glaucoma is characterized by the selective damage of large nerve fibers, which is most severe at the lamina cribrosa. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 1075-1080, 1989)

Key words: Glaucoma, Optic nerve damage, Axonal diameter, Lamina cribrosa

別刷請求先：650 神戸市中央区楠町7-5-2 神戸大学医学部眼科学教室 杉浦 寅男
(昭和63年11月28日受付，平成元年8月22日改訂受理)

Reprint requests to: Torao Sugiura, M.D. Dept. of Ophthalmol., School of Med., Kobe Univ.
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuō-ku, Kobe 650, Japan

(Received November 28, 1988 and accepted in revised form August 22, 1989)

I 緒 言

緑内障における視神経障害の機序については多くの研究報告がなされているが、なお不明の点が多くある。最近、緑内障においては太い神経線維が優先して障害を受けやすいとの報告がみられる^{1)~6)}。これは、初期緑内障における臨床的、機能的障害の特徴と関連して興味深い。しかし人眼における報告は少なく³⁾⁴⁾、未だ不明な点が多い。

我々は既に初期緑内障人眼における網膜神経節細胞および視神経の障害の特徴について検討し、大きな神経節細胞及び軸索が優先して障害されることを報告した^{1)~3)}。この障害様式は、その障害機序、初発部位と関連して、網膜、乳頭節状板、球後視神経の視路各部位において異なっていることが予想され、これを解明することは緑内障における視神経障害機序解明の上で重要と思われる。今回我々は、初期緑内障人眼および正常対照眼において、網膜、乳頭節状板、球後視神経の視路各部位における胞体径および軸索径の分布について比較検討したので報告する。

II 対象および方法

1. 対象：前回^{1)~3)}検討を行なったものと同じ初期緑内障眼1眼、および正常対照眼1眼を用いた。対象

とした緑内障眼は、51歳女性の右眼で、右視力VD=0.8 (1.0×-1.25D)、前眼部、中間透光体に著変を認めなかった。右視神経乳頭陥凹拡大、下方 notching、下耳側神経線維束萎縮を認めた(図1)、Goldmann 視野にて神経線維束萎縮部に一致した内部イソプター弓状暗点を認めた(図2)。この症例は、下咽頭癌の脳転移および肺転移で死亡後、遺族の同意のもとにすみやかに眼球摘出された。

正常対照眼は50歳男性の右眼で、右視力VD=

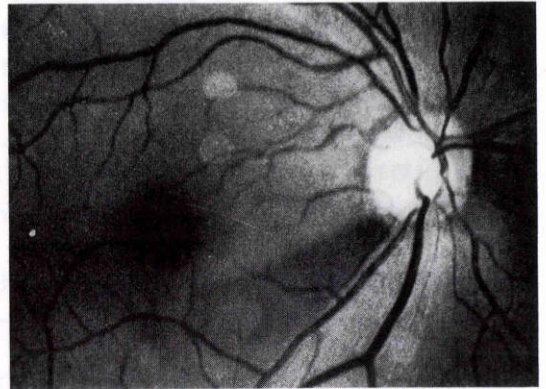


図1 対象緑内障眼の眼底写真。乳頭陥凹拡大、下方 notching、下耳側神経線維束萎縮を認める。

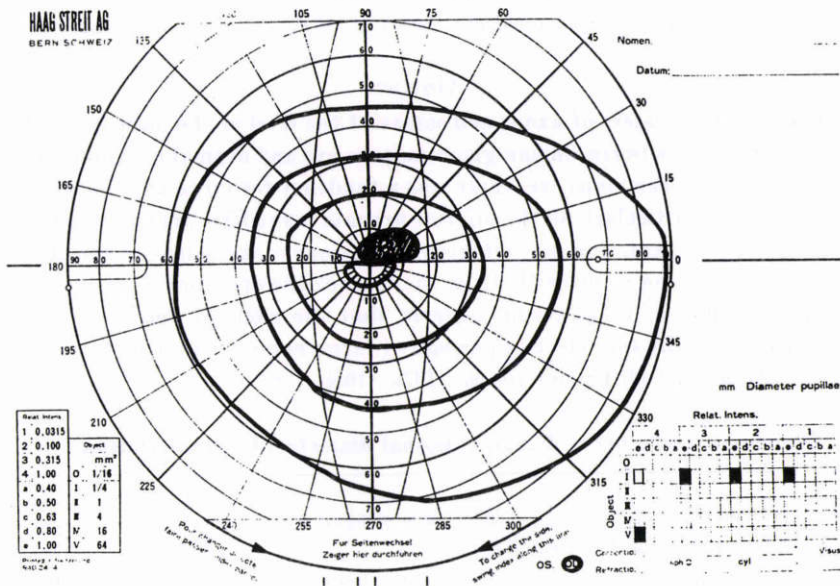


図2 対象緑内障眼のGoldmann 視野。神経線維束萎縮部に一致した内部イソプター弓状暗点を認める。

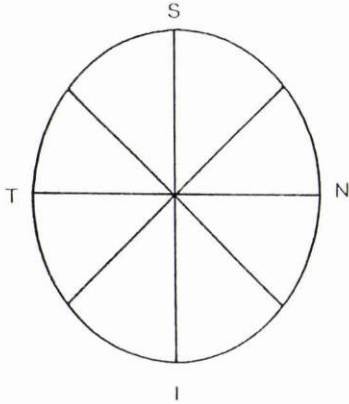


図3 篩状板横断面の分割方法. 短径をX軸, 長径をY軸として8分割した. S:上, I:下, T:耳側, N:鼻側.

0.8(n.c.), 初期白内障を認めるのみで, その他前眼部, 中間透光体, 眼底に著変を認めなかった. Goldmann 視野は正常であった. この症例は, 眼窩悪性腫瘍のため眼窩内容除去術を施行された.

2. 方法: 対象眼球を摘出後, 4%グルタルアルデヒド-0.2Mリン酸緩衝液にて前固定した. 固定までに要した時間は, 緑内障眼では4時間, 正常眼では1分以内であった. 各々の対象眼球の球後2mm以内の視神経および視神経乳頭を切り出し, 1%オスミウム酸にて後固定を行なった. エタノール系列で脱水後, エポキシ樹脂に包埋した. 厚さ1 μ mの横断薄切片を作製, トルイジンブルー染色を行ない, lamina scleralis (無随視神経線維のレベル)における横断面標本を作製した.

各眼球の篩状板横断面を短径をX軸, 長径をY軸として図3のように8分割した. 各領域より抽出した視野を光学顕微鏡で500倍に拡大し, さらに8倍の拡大写真をもとにWACOM社製digitizerを用いて軸索面積を計測後, 軸索径に換算し, 軸索径分布を求めた. さらに, この様にして得られた篩状板における分析結果を, 既に報告した^{1)~3)}網膜神経節細胞, 視神経における分析結果と比較検討した.

III 結 果

正常眼篩状板での横断切片を図4に, 緑内障眼篩状板の下方弓状線維領域での横断切片を図5に示す. 正常眼では, 大小種々の径をもつ線維が比較的密に認められた. これに対し, 今回検討した緑内障眼の下方弓

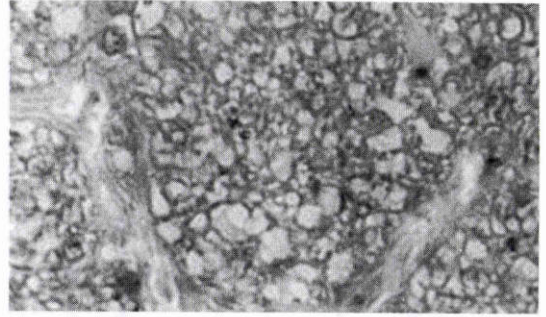


図4 正常眼篩状板における横断切片 (トルイジンブルー染色, $\times 500$). 種々の軸索径を持つ線維が密に存在している.

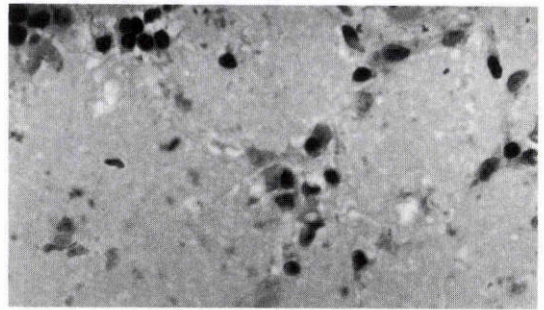


図5 緑内障眼篩状板の下方弓状線維領域における横断切片 (トルイジンブルー染色, $\times 500$). 神経線維の密度の低下とともに太い軸索が消失しているようである.

状線維領域では, 神経線維の密度が低下しており, 特に太い線維はほとんど認められなかった.

篩状板における上方弓状線維領域の軸索径分布を図6に示す. 横軸は軸索径 (μ m), 縦軸は単位面積あたりの軸索数 (number/mm²)を表わす. 正常眼, 緑内障眼とも, ほぼ同様の分布様式を認めたが, 緑内障眼では正常眼に比して神経線維の密度が低下しており, 特に, 大きな軸索径 (2.25 μ m以上)を持つものの減少が顕著であった. 篩状板における下方弓状線維領域の軸索径分布を図7に示す. 緑内障眼においては全ての軸索径で正常眼に比し著明な減少を認め, 大きな軸索 (2.25 μ m以上) はほとんど消失していた.

次に, 我々が既に報告した網膜における胞体径分布¹⁾²⁾, および球後2mmの視神経における軸索径分布の結果³⁾と, 今回検討を行なった篩状板での軸索径分布との比較検討を行なった. 網膜, 篩状板, 球後視神経の視路各部位の上方弓状線維領域において, 大きな

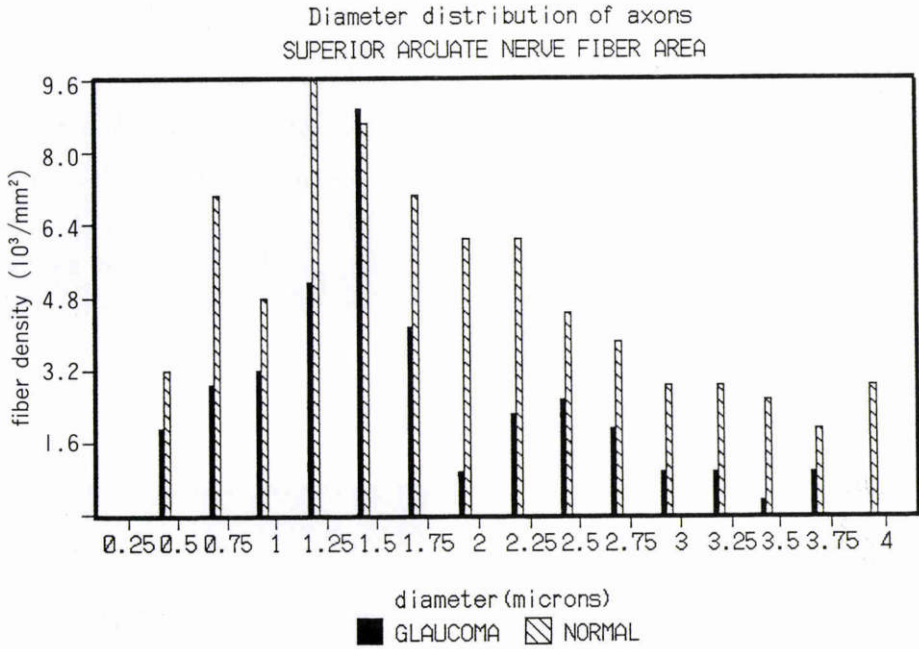


図6 篩状板における上方弓状線維領域の軸索径分布。実線は緑内障眼、斜線は正常眼を表わす。緑内障眼では神経線維の密度が低下しており、特に、太い神経線維の減少が目立つ。

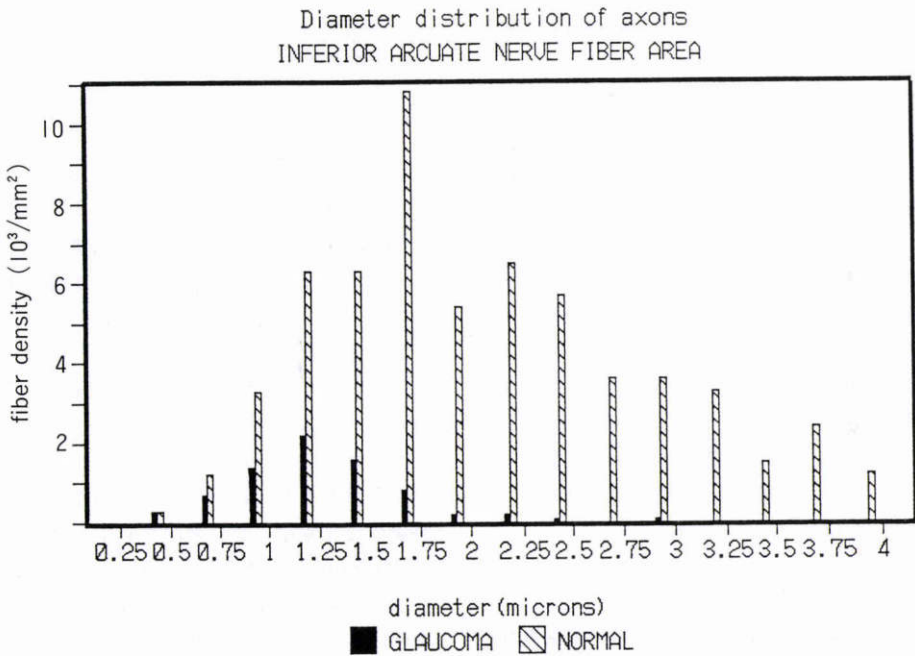


図7 篩状板における下方弓状線維領域の軸索径分布。実線は緑内障眼、斜線は正常眼を表わす。緑内障眼ではすべての軸索径において著明な減少を認め、太い線維はほとんど消失している。

表1 網膜, 篩状板, 視神経で大きな胞体径および軸索径の占める割合(上方弓状線維領域). 視神経では $2.0\mu\text{m}$ 以上, 篩状板では $2.25\mu\text{m}$ 以上の軸索を, 網膜では $18\mu\text{m}$ 以上の胞体をとった. 括弧内の数値は正常眼に対する割合を示す.

	GLAUCOMA	NORMAL
Optic nerve ($>2.0\mu\text{m}$)	6.5% (43%)	15.0%
Lamina cribrosa ($>2.25\mu\text{m}$)	15.7% (43%)	36.0%
Retina ($>18\mu\text{m}$)	9.0% (45%)	20.0%

表2 網膜, 篩状板, 視神経で大きな胞体径および軸索径の占める割合(下方弓状線維領域). 視神経では $2.0\mu\text{m}$ 以上, 篩状板では $2.25\mu\text{m}$ 以上の軸索を, 網膜では $18\mu\text{m}$ 以上の胞体をとった. 括弧内の数値は正常眼に対する割合を示す.

	GLAUCOMA	NORMAL
Optic nerve ($>2.0\mu\text{m}$)	5.9% (25%)	23.6%
Lamina cribrosa ($>2.25\mu\text{m}$)	2.6% (8%)	34.3%
Retina ($>18\mu\text{m}$)	3.7% (21%)	17.0%

胞体径($18\mu\text{m}$ 以上)および軸索径(篩状板では $2.25\mu\text{m}$ 以上, 球後視神経では $2.0\mu\text{m}$ 以上)の占める割合を表1に示す. 緑内障眼では各部位とも正常眼のほぼ半数になっていた. 視路各部位の下方弓状線維領域において, 大きな胞体径($18\mu\text{m}$ 以上)および軸索径(篩状板では $2.25\mu\text{m}$ 以上, 球後視神経では $2.0\mu\text{m}$ 以上)の占める割合を表2に示す. 大きな軸索径の占める割合は, 緑内障眼では各部位とも低下しており, 篩状板において最も低く, 次いで網膜, 球後視神経の順となっていた.

また上方弓状線維領域と下方弓状線維領域を比較すると, 下方弓状線維領域では, 網膜, 篩状板, 球後視神経の各部位とも視野障害の出現していなかった上方弓状線維領域に比して太い線維の減少が著明であった.

IV 考 按

我々は既に緑内障における網膜視神経細胞障害に関して検討を行ない, 大きな胞体径をもつ網膜視神経細胞が優先的に障害を受けていること, さらにこの変化は網膜にびまん性に生じていることを示した¹⁾²⁾. また緑内障眼の球後視神経レベルにおける検討で, 視野障害を有した下方弓状線維領域で大きな軸索の減少が著明であることを示した³⁾. これらの結果と, 今回の篩状

板における軸索径分布の検討から, 緑内障眼における初期の障害様式では, 視路各部位において程度の差こそあれ, 比較的大きな軸索径(胞体径)を持つ線維が優先して障害され, かつこの変化は篩状板レベル, 特に弓状線維領域において最も高度に起こっている事が示唆された.

また, 今回検討した初期緑内障において, 神経線維の障害が篩状板部で最も高度であったことより, 慢性緑内障ではこの部位において神経線維障害が初発し, これより末梢側および中枢側へ二次的な変化がゆっくりとおよんでいることが推定された. すなわち慢性緑内障における視神経障害は, 軸索を完全に横断した後にもみられる軸索変性とは異なった変化であると思われる.

近年, 緑内障における特徴的な視神経障害について, 特定の太さの神経線維が選択的に障害される可能性が報告されている. Quigley⁴⁾およびMinckler⁵⁾は, laserで眼圧上昇させた実験的サル緑内障眼において太い軸索ほど障害を受けやすいことを報告しており, 内藤⁶⁾は, ネコ眼球内容除去後の変性過程において, 小径線維は大径線維に比して, 視神経の障害に対し著しい抵抗性を示す可能性を報告している. すなわち眼圧の変化に対する太い線維の相対的あるいは絶対的な脆弱性が示唆されている.

緑内障において太い神経線維が優先して障害を受けやすいとすれば, これをもって緑内障における特徴的な視神経障害様式を説明できるかどうかということが問題になる. そのためには, 正常眼の篩状板部での解剖学的特徴を考慮する必要がある. Quigley⁴⁾は乳頭上極および下極においてlaminar poreが大きく, さらにそれを支える結合織が薄いとしている. さらに岩田⁷⁾は, 篩状板上耳側および下耳側にはbundle canal内に中隔を持った孔が多いと述べている. このことは, その部位での軸索がbundle canal内で強い締め付けを受けやすく, 圧迫による機械的障害を受けやすいことを示唆する. すなわち, まず篩状板上耳側および下耳側で, 脆弱と考えられる太い線維が特に優先して障害を受けることが考えられ, これにより, 緑内障視神経障害の初期変化が上下弓状線維領域に多く出現することが説明される可能性がある. しかし, 正常人眼の軸索径分等の検討は十分になされていないのが現状であり, 今回の検討においても正常対照眼は1例のみで正確なコントロールとなっていない可能性があること, また小さな軸索径を有する黄斑神経線維にも初期

の障害は皆無ではないこと¹⁰⁾等, さらに解明すべき問題点も多い。今後, 緑内障において大きな神経線維が優先して障害をうけやすい正確な機序, 緑内障の特徴的な障害様式との関連について, 詳細な検討が必要であると思われる。

今回の検討では, 各視野の中で篩状板部においても高度な神経線維の脱落が生じていたことより, 緑内障における視神経障害の初発部位が, 従来より考えられているように^{11)~13)}, 乳頭篩状板であることを再確認する結果を得たと考えられるが, この障害の特徴は緑内障での視神経障害の機序を考える上で興味深いものであると思われる。

図1, 2は, 緑内障における網膜神経節細胞障害 第1報胞体径に関する検討, 眼紀38(5): 701-709, 1987. より引用した。

稿を終えるにあたり, 御校閲を賜りました山本 節教授に深謝致します。

文 献

- 1) 浅井利通, 勝盛紀夫, 溝上国義: 緑内障における網膜神経節細胞障害. 第1報. 包体径に関する検討. 眼紀 38: 701-709, 1987.
- 2) 浅井利通, 勝盛紀夫, 溝上国義: 緑内障における網膜神経節細胞障害. 第2報. 障害様式に関する検討. 日眼会誌 91: 1204-1213, 1987.
- 3) 伊賀俊行, 溝上国義: 緑内障眼における視神経障害の病理学的検討. 日眼会誌 投稿中.
- 4) Quigley HA, Dunkelberger GR, L'Hernault NL, et al: The sequence of retinal ganglion cell atrophy in human glaucoma: Studies of optic nerve and retina. ARVO abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci 28(Suppl): 136, 1987.
- 5) Quigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR, et al: Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers. Invest Ophthalmol Vis Sci 28: 913-920, 1987.
- 6) Minckler DS, Ogden T: Primate arcuate nerve fiber anatomy. International Perimetric Society, 7th International Visual Field Symposium, Amsterdam, 1986.
- 7) 内藤幸江: ネコ視神経における正常および変性視神経線維の定量的分析. 眼紀 86: 983-989, 1984.
- 8) Quigley HA, Addicks EM: Regional differences in the structure of the Lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. Arch Ophthalmol 99: 137-143, 1981.
- 9) 岩田和雄: 原発開放隅角緑内障の初期病態. 臨眼 39: 407-424, 1985.
- 10) 勝盛紀夫, 溝上国義: 緑内障視野障害に伴う網膜病理組織変化の検討. 日眼会誌 90: 630-642, 1986.
- 11) 鎌尾恒幸, 溝上国義, 諫山義正: 緑内障の乳頭篩状板の走査電顕による観察. 眼紀 29: 227-236, 1978.
- 12) Quigley HA, Addicks EM, Green WR, et al: Optic nerve damage in human glaucoma II. The site of injury and susceptibility to damage. Arch Ophthalmol 99: 635-649, 1981.
- 13) Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, et al: Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 95: 673-691, 1983.