

(昭和63年度 第92回総会)

宿題報告

黄斑部疾患の基礎と臨床

2. 黄斑部疾患に対する心理物理学的研究 (図16, 表2)

大庭 紀雄 (鹿児島大学医学部眼科学教室)

Psychophysical Studies on the Pathophysiology
of Macular Diseases

Norio Ohba

Department of Ophthalmology, Kagoshima University Faculty of Medicine

要約

黄斑部疾患の基礎的および臨床的理解を深めるために、錐体視色素の病態生理を中心課題としていくつかの心理物理学的研究と考察を行なった。中心視野の感度分布の特徴は、年齢非依存性の **vertical asymmetry** である。錐体視細胞分布密度の不均一性を反映するであろう。具体的には、上側網膜の感度が下側網膜よりも優れる。上側網膜の優位性は、さまざまな黄斑部疾患においても維持され、感度低下は下側網膜と比較すればやや軽度のことが多い。加齢による中心視野感度低下の成因は、標準資料を用いて計算すると、一部は老年性縮瞳や透光体光吸収の増加が原因であるが、かなりの部分は視細胞密度の減少が関与するであろう。心理物理学的方法で求められた錐体暗順応曲線は、多くの場合、指数関数が適合する。その速度は加齢とともに遅延する。その背景には錐体視色素の再生速度の遅延が関係しているであろう。等色関数と錐体視色素光吸収との対応を基礎として、アノマロスコープ・レイリー均等値から錐体視色素の光学濃度を推定すると、実効光学濃度は等色視野のサイズに依存して系統的に変化する。すなわち、錐体視色素濃度は中心窩の中心で最大であり、その周辺ではしだいに減少する。黄斑部疾患においては、錐体視色素濃度はしばしば減少して仮性第1色弱を示すが、正常眼でみられる等色サイズ依存性の均等値変化が失われるのが特徴的である。また、黄斑部疾患における中心窩の視覚感度(対数)の低下と錐体視色素の減少との間には直線関係がみられる。過剰な可視光の照射により、自覚症状がなく諸臨床検査所見に異常が検出できない場合でも、青錐体視細胞機能には軽度ながら異常が発生することがある。(日眼 92:1081—1103, 1988)

キーワード：黄斑部疾患, 視覚心理物理学, 上側網膜優位性, 錐体視色素, 光化学的網膜損傷

Abstract

Some psychophysical studies were carried out to improve our understanding of the pathophysiology of macular disorders. The visual sensitivities of light-adapted central field as assessed by the Octopus automated perimeter were asymmetric vertically across the fovea, but not horizontally, in such a manner that the lower field corresponding to the upper retina is more sensitive by approxi-

別刷請求先：890 鹿児島市宇宿町1208-1 鹿児島大学医学部眼科学教室 大庭 紀雄 (昭和63年4月4日受付)

Reprint requests to: Norio Ohba, M.D. Dept. of Ophthalmol., Kagoshima Univ. Faculty of Med.

1208-1 Usuki-cho, Kagoshima 890, Japan

(Accepted for publication April 4, 1988)

mately 0.2 log unit than the upper field. The vertical asymmetry was not dependent upon age, although the absolute sensitivity decreased with the increase of age, suggesting an unequal distribution of the cone cell density. The upper retinal dominance was maintained in many cases of macular diseases thereby the lower retina having a larger loss of sensitivity, implying a relative vulnerability of the lower retina. Age-related reduction of central visual function was significant after 40 years, the average loss of sensitivity at 60~70 years approximating 0.5 log unit in terms of threshold intensity to white light; in view of an estimate based on the standard observer, only about half of the loss may be accounted for by the reduction of effective retinal illuminance due to senile miosis and/or light absorption in the ocular media, and the remaining portion might be caused by decrease of the cone cell density. A detailed, psychophysical study of the foveal cone dark adaptation with intervals of 16 years in a healthy adult revealed a significant increase of the time constant of exponential cone dark adaptation curve, suggesting an age-related decrease of regeneration speed of the cone visual pigments. The optical densities of the green and red cone visual pigments as estimated by the Rayleigh equation with the Nagel anomaloscope type I were shown to vary as a function of bipartite match field size ($0.5^{\circ} \sim 2.5^{\circ}$); a larger amount of red light is necessary for the red-green mixture to match the yellow in a larger field size, and the effective cone pigment optical density is probably the highest at the center of the fovea. Those macular diseases in which photoreceptors are separated from the retinal pigment epithelium, e.g. central serous retinopathy and Harada's uveomeningitis, illustrated pseudoprotanomalous color match because of reduction in the cone pigment densities, its extent varying with the course of the disease, but did not demonstrate the effects of match field size as in the normal. Logarithm of the foveal visual sensitivity loss in various macular diseases was linearly related to the loss of cone pigment densities, corresponding to Dowling-Rushton relation describing a linear relation of the logarithm of psychophysical or electroretinographical threshold elevation to the ratio of bleached visual pigment. A subtle, transient loss of central blue-cone function, a probable photochemical retinal damage, was observed in a previously healthy 50-year-old man who had received bright white lights but had no visual complaints or no abnormalities on conventional clinical tests. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 1081—1103, 1988)

Key words: Macular diseases, Psychophysics, Vertical field asymmetry, Cone visual pigment, Cone dark adaptation, Blue-cone photochemical damage

目次

- I 緒言
- II 中心視野感度に関する知見補遺
- III 錐体視色素の反応速度論
- IV 黄斑部疾患の錐体視色素濃度
- V 青錐体視細胞機構の光化学的損傷
- VI 結語
謝辞
文献

I 緒 言

心理物理学は、物理的に制御された刺激とそれに対応する心理反応との間の刺激応答関係を定量的に求め、反応系の仕組みを類推する Weber-Fechner 以来の伝統をもつ研究分野である。ヒトの視覚系は、心理

物理学的研究に格好の対象であり、蓄積された知識は近年における視覚科学の諸分野の研究促進に貢献している。眼科臨床に使用される視機能検査の多くが心理物理学的方法に基礎をおくことは過言を要しない。「黄斑部疾患に対する心理物理学的研究」を担当するにあたり、この方法がどこまで臨床問題と結びつけて応用できるかを検討した。心理物理関連仮説の妥当性が確認された事象のうち、臨床問題にも応用可能なのは黄斑部錐体視細胞および錐体視色素と視覚心理反応との関係、病的網膜における異常機構を探ることと思われた。具体的に、中心視野感度、錐体視色素の反応速度論、等色関数理論から導かれる視色素光学濃度、および光化学的網膜損傷としての青錐体視細胞障害をとりあげた。正常者および黄斑部疾患症例で測定された資料の分析と考察にあたっての中心課題は、錐体視色素

と心理反応との関係である。観察された資料の多くは、眼科臨床で日常的に経験されるもので、文献にすでに記述されたものも少なくない。このような観察そのものの蓄積も大切であるが、資料を科学的に整理分析し洞察を加えてあたらしい知識を獲得することはさらに大切であろう。さまざまな黄斑部疾患を視覚心理物理学の視点から考察することは意義あることと思われる。

II 中心視野感度に関する知見補遺

臨床視野の概念は、実用的側面は別にすれば、おおむね完成の域にあるとみなしてよいであろう。だが、視野計測値と網膜機構との照合、発達や老化の問題には未解決の問題が残る。ここでは、黄斑部疾患理解という立場からいくつかの問題を検討した。網膜黄斑部に対応する明所視野機能は、たとえば臨床形態学的所見から想像されるように中心小窩を極大とする垂直および水平方向に均一性を示すであろうか。もし非対称であれば、そのことはさまざまな黄斑部疾患の視野機能異常の細部に反映されるであろうか。また、視野機能の加齢による劣化について現象論的にはすでに多くの資料集積があるが、その成因分析はなお不十分である。これらの問題を解くための観察と考察を行ない、いくつかの補遺的知見またはあたらしい知見を得た。

1. 対象と方法

正常者として、軽度の屈折異常以外には健康な57例(年齢20~79歳;男性30例,女性27例)を用いた。黄斑部疾患として、中心性網膜炎11例,老人性黄斑部変性症(ドライタイプ)14例,糖尿病性網膜症(単純型)37例,その他の疾患21例,合計83例を使用した。

中心部の視野機能をオクトパス視野計(201)を使用して測定した。プログラム31およびF4を使用,マニュアル記載の標準的方法により中心視野を静的に計測した¹⁾。瞳孔は自然瞳孔で,屈折は適当に矯正された。資料を以下のように整理した。プログラム31(視標サイズ0.43°,白色)では,中心部30°で得られた資料について,マリOTT盲点を含む4測定点を除外し,1)中心を通る水平経線上を除く上側視野(合計31計測点),下側視野(合計29計測点)それぞれでの平均感度,2)中心を通る垂直経線上を除く耳側視野(合計27計測点),鼻側視野(合計31計測点)それぞれでの平均感度,3)中心部0°~10°,20°~30°,20°~30°それぞれでの平均感度。F4プログラム(視標サイズ0.43°)では,中心を通

る垂直経線および水平経線について10°までを1°間隔で測定し,固視点における測定値を除き,以下のごとく整理した。1)上側視野(合計10計測点),下側視野(合計10計測点)それぞれでの平均感度,2)耳側視野(合計10計測点),鼻側視野(合計10計測点)それぞれでの平均感度を求めた。各個体から得られたこれら測定資料を集計し,適当な方法により統計分析した。

なお,視野測定中の平均的瞳孔径を視野計内臓モニ

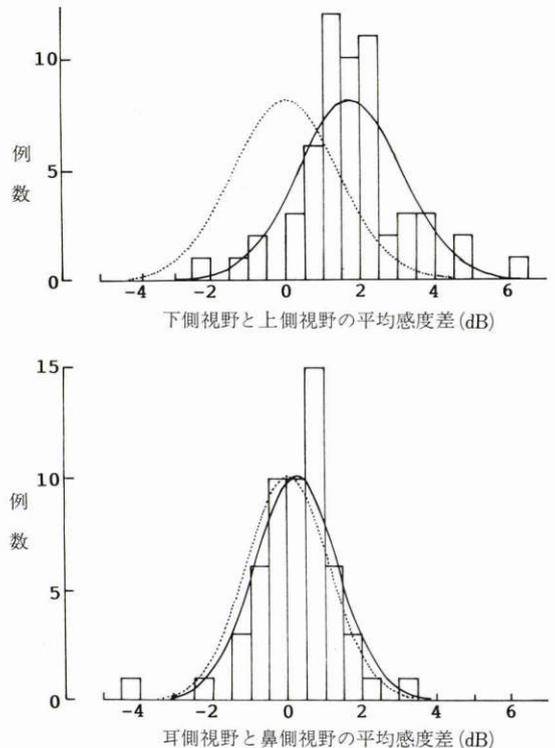


図1 オクトパス自動視野計(プログラム31)による正常者の中心部視野(30°)における視覚感度測定資料を,上側視野と下側視野,耳側視野と鼻側視野のそれぞれについて本文記述の方法により整理。上段:下側視野平均感度と上側視野平均感度との差(単位:dB)のヒストグラム(N=57)。実線は平均値1.732,分散1.995の正規分布曲線,破線は平均値0.000,分散1.995の正規分布曲線をそれぞれ示す。下側視野の感度が高いことを示す(paired t test, p<0.01)。下段:耳側視野平均感度と鼻側視野平均感度との差のヒストグラム(N=57)。実線は平均値0.277,分散1.186の正規分布曲線,破線は平均値0.000,分散1.186の正規分布曲線をそれぞれ示す。耳側視野の感度は鼻側よりもわずかに良好の傾向があるが,有意差があるとはいえない。

ターテレビ上で随時計測した。

2. 結果

1) 中心視野感度の特性

正常者における中心部視野のプログラム31で求めた

視覚感度にはかなりの個体差がみられた。下側視野は上側視野よりも高い感度を示した。57名57眼の下側視野と上側視野との平均感度の差異は、 1.73 ± 1.41 dB (平均±標準偏差, N=57)であった。すなわち、両者

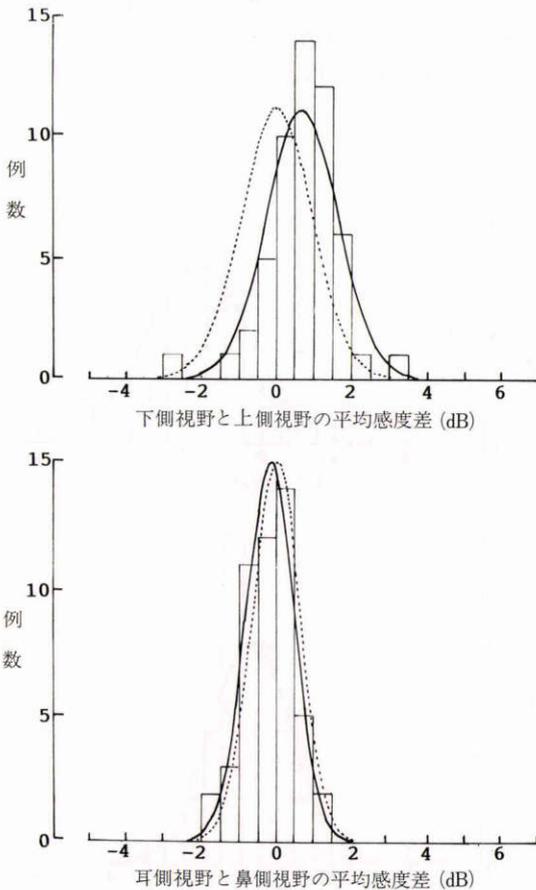


図2 オクトパス自動視野計(プログラムF4)による正常者の中心視野(0°~10°垂直経線および水平経線)における測定資料を、上側視野と下側視野、耳側視野と鼻側視野のそれぞれについて本文記述の方法により整理。上段:下側視野平均感度と上側視野平均感度との差(単位: dB)のヒストグラム(N=53)。実線は平均値0.674, 分散0.909の正規分布曲線, 破線は平均値0.000, 分散0.909の正規分布曲線をそれぞれ示す。下側視野感度は上側視野感度よりも有意に高い(paired t test, $p < 0.01$)。下段:耳側視野平均感度と鼻側視野平均感度との差のヒストグラム(N=53)。実線は平均値-0.172, 分散0.423の正規分布曲線, 破線は平均値0.000, 分散0.423の正規分布曲線をそれぞれ示す。鼻側視野感度がわずかに良好の傾向があるが、両者の間に有意差があるとは判断されなかった。

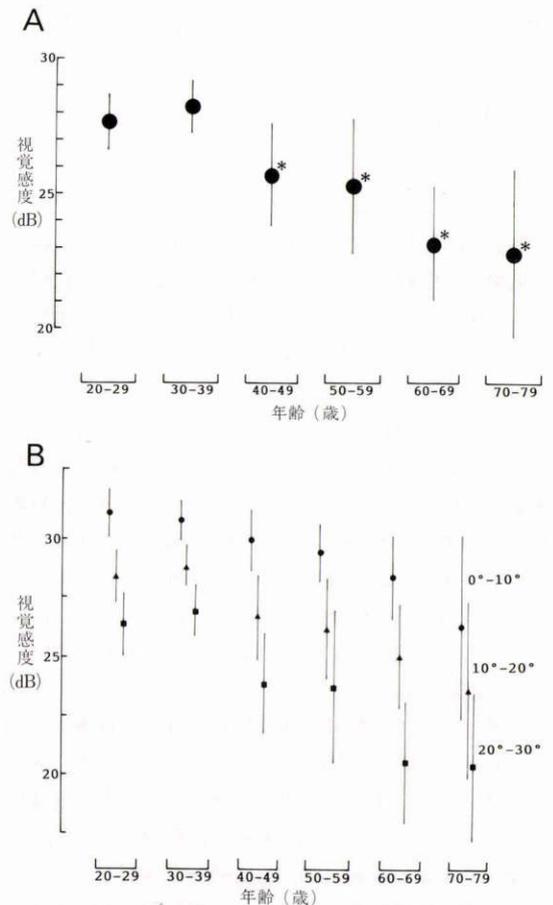


図3 オクトパス視野計(プログラム31)による正常者の中心視野(30°)における平均感度と年齢との関係。年齢は10歳毎に組分けした(例数: 20~29歳: 11; 30~39歳: 9; 40~49歳: 7; 50~59歳: 12; 60~69歳: 14; 70~79歳: 4)。視覚感度(単位: dB)の平均±標準偏差を示す。上段(A): 30°全体の平均感度。20~30歳代と比較して40歳代以後で視覚感度は有意に低下することを示す(paired t-test, $p < 0.01$)。下段(B): 0°~10°(丸印), 10°~20°(三角印), 20°~30°(四角印)での測定資料をそれぞれ分割表示, 40歳代以後は20歳代と比較してそれぞれの領域で低下する($p < 0.01$)。測定値の個体差は高年齢で大きくなる。なお、資料は示さないが、プログラムF4で10°以内の視覚感度を検索した結果も同様に加齢とともに感度低下を示した。

の間に差異がなければ分布平均は0dBが期待されるが、期待値との間に有意差が認められた ($p < 0.01$)。一方、耳側視野の平均感度と鼻側視野の平均感度とを比較すると、前者がわずかに良好であるが、有意差は認められなかった (図1)。

下側視野感度の優位性は、プログラム F4により中心部10°までを1°ごとに測定した資料についても認められた。耳側と鼻側では、後者の平均がわずかに良好であったが有意差は認められなかった (図2)。

2) 年齢と中心視野感度

加齢とともに中心視野感度は低下した。図3は、プログラム31により中心部30°で求めた平均感度と年齢との関係、0~10°, 10~20°, 20~30°における平均感度と年齢との関係について、年齢を10歳区分で整理した資料を示す。それぞれの資料において、40歳代以後は年齢の上昇につれて統計的に有意の感度低下が認められた。そして、20歳代と70歳代との間には平均で約5dB (0.5 log unit) の差異がみられた。同様の所見は、プログラム F4で中心部10°の視野を1°ごとに計測した測定値にも認められた。

図4は、中心部30°の上側視野と下側視野における平均感度と年齢との関係を求めたものである。下側視野感度の優位性は、年齢非依存性に認められた。しかも、その程度は各年齢群でほぼ0.2 log unit と一定であった。一方、耳側視野と鼻側視野の間にはどの年齢群においても有意差は認められなかった。これらの所見

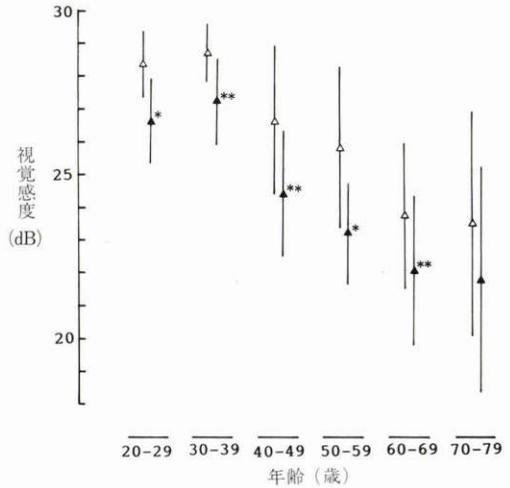


図4 プログラム31による中心視野(30°)における上側視野と下側視野の平均感度と年齢との関係を示す。対象は図3と同じ。各年齢群の測定値の平均値と標準偏差(白三角印:下側視野;黒三角印:上側視野)を示す。測定値の個体差は高齢群で大きくなることが注目される。40歳代以後は上側視野、下側視野ともにしだいに感度低下が認められる(20歳代と40歳代, $p < 0.05$; 20歳代と50歳代, $p < 0.01$)。各年齢群において、70歳代を除いて、下側視野は上側視野よりも同程度に感度が高い(Wilcoxon検定, * $p < 0.01$; ** $p < 0.05$)。

は、プログラム31およびF4で同様に認められた。
3) 黄斑部疾患の中心視野感度

表1 黄斑部疾患における中心視野視覚感度

疾患	プログラム31			プログラムF4		
	症例数	上側視野	下側視野	症例数	上側視野	下側視野
中心性網膜炎	11	1.27±2.66	0.33±1.91	11	8.39±6.30	4.04±4.56
老人性黄斑部変性症	14	3.60±4.16	1.37±2.50*	8	11.24±8.99	9.09±9.11
糖尿病性網膜症	37	6.89±4.49	6.01±5.16			
その他の黄斑部異常	21	4.32±6.39	2.50±3.92*	13	6.55±4.74	5.71±4.85
計	83	4.90±5.23	3.59±4.74**	32	8.36±6.81	5.98±6.42

疾患	プログラム31			プログラムF4		
	症例数	耳側視野	鼻側視野	症例数	耳側視野	鼻側視野
中心性網膜炎	11	0.69±2.40	0.78±1.71	9	4.20±4.94	4.84±3.24
老人性黄斑部変性症	14	1.72±2.95	2.69±4.60	6	6.57±7.67	8.58±9.06
糖尿病性網膜症	37	6.55±4.84	6.38±4.66			
その他の黄斑部疾患	21	3.66±5.27	3.29±5.32	10	7.50±7.45	7.09±6.31
計	83	4.23±4.99	4.24±5.01	25	6.09±6.87	6.64±6.45

数値はそれぞれの視野領域における正常標準値(年齢補正)からの低下(dB単位)を表示、平均±標準偏差 * $p < 0.02$, ** $p < 0.01$

黄斑部疾患83例83眼の中心部視野感度をプログラム31で(一部の症例はプログラムF4でも)検討した。これらの症例は、検眼鏡による眼底検査および蛍光眼底造影検査で黄斑部の中心(中心窩、中心小窩)を含み上下耳鼻側にはほぼ均一に広がる臨床形態学的病変を示した。中心視野の感度異常は病変の性状、程度、範囲などに依存してさまざまな程度であった。資料を上述の正常者の検討と同じ方法で整理し、上側視野、下側視野、耳側視野、鼻側視野での平均感度を求めた。そして、各症例の年齢に相当する正常標準値(オクトパス視野計内臓)と比較して平均損失量を計算した。表1に結果を示す。プログラム31では、一般に上側視野感度の損失量は下側視野のそれよりも大きく、症例全体の集計では有意差が認められた。が、個々の疾患では、一部の疾患を除き、統計的有意差は証明されなかった。プログラムF4でも、統計的有意差は証明されなかったものの、同様の傾向が認められた。一方、耳側視野感度の損失量と鼻側視野感度のそれとを比較すると、両者の間に有意差は認められなかった。

3. 考按

中心部の視野機能の特徴については既に多くの知見が集積されているが、いくつかの観察について考按する意義があろう。

中心部(30°)の感度は上下領域で非対称性を示した。少なくとも今回検索した個体群の統計資料では、下側視野の感度(すなわち上側網膜に対応)は、上側視野(下側網膜)の感度よりもわずかではあるが優れていると結論することが可能である。上側網膜の感度優位性は、Humphrey 視野²⁾、視力³⁾、空間周波数特性⁴⁾、時間周波数特性(臨界フリッカー値、2刺激分離能)⁵⁾⁶⁾、眼電位図⁷⁾、視覚誘発脳波⁸⁾などの指標で指摘されている。今回の観察は、慣用の静的視野計測値にも同様の現象が認められることを明らかにしている。オクトパス視野計内臓の正常標準資料をほぼ確認したことにもなる。この特性が、少なくとも20歳以後は、年齢非依存性に一定してみられることを観察したが、このような指摘は過去にはないようである。先天的に決定された事象であることを示唆している。今回の観察から上側網膜の機能的優位性およびその年齢非依存性の成因を考察するのは困難である。が、文献資料を参照して類推すれば、中心窩における錐体視細胞密度の不均一性が考えられる。事実、ヒトやサルを中心窩において、錐体視細胞密度の非対称性を示唆する証拠がいくつか

ある⁹⁾¹⁰⁾。今回の観察で認められた網膜水平経線の上下側に対応した平均で0.2 log unit ほどの感度差が、錐体視細胞の密度分布ひいては錐体視色素の平均光学濃度分布の非対称性の程度に対応することが期待される。一方、眼裂閉鎖にかかわる網膜脈絡膜の発生関連事象である可能性も除外できない。

なお、耳側視野の感度が鼻側視野のそれよりも良好であるという記述がある¹¹⁾。確認できなかったが、その理由は不明である。

視覚感度が加齢とともに低下することはよく知られた現象である^{12)~14)}。今回の検討では、ほぼ40歳を境界として年々低下することが確認された。しかし、その成因はなお明確とはいえない。角膜面における光量表示としての視野測定値が、眼球透光体における光損失、網膜視細胞における光吸収、視路神経機構、高次視覚認知機構を含む総合的表現であることは過言を要しない。測定値にはさまざまな要因による個体差が顕著である。個体差は、高齢になるほど大きくなる傾向があるが(図3と4参照)、心理的要因たとえば閾値応答基準の個体差が高齢者では大きいかもしれない。

視覚感度の差異は、20歳と60~70歳との間で平均的にみると0.5 log unit ほどである。要因として、視細胞応答のために有効な光刺激の問題、錐体視色素による光吸収以後の過程のどちらか、もしくは両者の加齢変化を検討する必要がある。前者の要因によりどの程度まで説明が可能であろうか。以下に、従来の文献ではほとんどなされなかった理論的検討を行なう。1) 今回の観察のように自然瞳孔での測定値には瞳孔の大きさが影響する¹⁵⁾。老年性縮瞳は、網膜視細胞に有効な光刺激入力を減少させるであろう¹²⁾。今回の観察においては視野測定中の瞳孔直径と年齢との間にははっきりとした相関は認められなかった(測定精度に問題があったのかもしれない)。いずれにせよ、たとえば瞳孔が5.0mm(直径)から3.5mmに変化した場合についてスタイルズ・クロフォード効果による有効瞳孔面積を補正して計算すると、視覚感度は0.248 log unit だけ低下するであろう(付録1参照)。2) 加齢とともに眼球透光体色素(主として水晶体)の光学濃度は増加する¹²⁾¹⁶⁾。オクトパス視野計で使用される白色テスト光の分光放射率(標準A光源と仮定する)、国際照明委員会(CIE)明所視分光視感度、および透光体分光吸収に関する標準資料を参照して計算すると、20歳と70歳との間での感度低下は0.070 log unit である(付録2参

照)。これらの要因が加算的に影響すれば、70歳では20歳と比較して0.318 log unit だけ視覚感度低下が発生するであろう。この数値は、20歳から70歳にかけて発生する感度低下の実測値(平均0.5 log unit)の半分強を分担するにすぎない。しかも、縮瞳や透光体光吸収増加という加齢効果について、上記の数値は70歳といういわば上限で求めたものであり、40—50歳ではこのような効果の寄与はさらに小さいであろう。ゆえに、40歳前後から少しずつ進行するであろう視覚感度低下の要因の半分ほどは、視細胞光吸収過程以後の加齢変化に求める必要がある。事実、最近のサルやヒトでの検討によれば、中心窩錐体視細胞密度や錐体視色素光学濃度は加齢とともに減少する^{17)~19)}。

黄斑部疾患における中心視野についてのあたらしい観察は、上側網膜の障害程度が少ない傾向が認められたことである。検討症例は、すくなくとも巨視的には黄斑部が均一に障害されていたから、かたよった対象を観察したためではないであろう。この興味ある所見の機序と意義は、今回の観察からは不明であるから現象の記述にとどめたい。本来的に機能のすぐれた(おそらく形態学的にも)上側網膜の特性が病的状態にも関係するのだろうか。この現象に疾患特異性あるいは病期特異性があるかどうかとも残る問題である。

4. 小括

中心視野における明所視視覚感度分布は均等ではなく、中心よりも下側が平均0.2 log unit ほどとわずかだが良好な感度を示した。40歳以後には加齢とともに感度は低下し、70歳では平均で約0.5 log unit の低下を示す。上側網膜の優位性はこのような加齢効果とは無関係に維持されるから、その成因は先天的な網膜構造特性(たとえば錐体視細胞密度)にあると類推された。一方、加齢による感度低下の一部は縮瞳と透光体光吸収の増大に、一部は網膜錐体視細胞密度の減少に成因があると考えられた。上側網膜の感度優位性はさまざまな黄斑部疾患の病態においても維持され、下側視野の感度障害が相対的に軽度である事例が多い。このような知見を総合すれば、「Superior retina-Superior sensitivity and resistance」という概念の提唱が可能であろう。

付録1：瞳孔径と有効網膜刺激

網膜視細胞に対する光刺激は、刺激光輝度(L)と瞳孔面積(S)の積(LS)に比例する。自然視の場合には瞳孔が変

化すると網膜刺激はLSに比例しなくなる。また、明所視においては、スタイルズ・クロフォード効果が存在するから光の効率は瞳孔上の入射位置によっても異なってくる。オクトパス視野計ではテスト光は瞳孔面を広く照射するから、刺激として有効な網膜照度の算定にはこの効果を補正した有効面積(S_e)が問題である。LeGrandによれば²⁰⁾

$$S_e = 0.25\pi d^2 [1 - 0.085(d^2/8) + 0.002(d^4/48)]$$

dは瞳孔径。たとえば瞳孔径が3.5mm, 5.0mmのときの有効網膜照度 LS_{e1} , LS_{e2} の比は

$$(LS_{e1})/(LS_{e2}) = 0.5645$$

付録2：透光体光吸収(散乱)の増加による感度損失
あるヒト(年齢A歳)の明所視視感度(明度)とCIE標準観測者の明所視視感度の比は

$$\left[\int_{\lambda} (T_{\lambda})_A E_{\lambda} V_{\lambda} d\lambda \right] / \left[\int_{\lambda} (T_{\lambda}) E_{\lambda} V_{\lambda} d\lambda \right] \quad (1)$$

ここで、 T_{λ} : 透光体分光透過率; E_{λ} : 刺激光分光放射率; V_{λ} : 国際照明委員会(CIE)明所視分光視感度。ヒトの眼球透光体の分光透過率特性には多くの実測値があるが、van Norrenらの文献集約資料によれば²¹⁾

$$(D_{\lambda})_A = (D_{\lambda})k/1.39 \quad (2)$$

(D_{λ}) : 標準的な透光体分光光学濃度($D_{\lambda} = \log 1/T_{\lambda}$); k: 年齢に依存する比例定数。

一方、Wernerの透光体分光光学濃度と年齢との関係に関する文献集約資料によれば¹⁶⁾

$$D_{400} = 0.0192A + 1.05 \quad (3)$$

これは波長400nmの光学濃度と年齢との関係であるが、その他の波長にも適用できるとすると、式(2)、(3)およびNorrenらの特性表²¹⁾から

$$(D_{\lambda})_A = (D_{\lambda})[(0.0192A + 1.05)/1.45] \quad (4)$$

式(4)から、 (D_{λ}) についてのNorrenらの特性表²¹⁾を用いて、ある年齢のヒトの透光体分光透過率 $(T_{\lambda})_A$ を推定することができる。オクトパス自動視野計で使用される白色テスト光の分光放射率を標準A光源²²⁾、CIE標準観測者の年齢を20歳と仮定する。そして、式(1)から、オクトパス視野計で使用される白色視標の場合、たとえば70歳のヒトと20歳のヒトの視感度の比は0.894と計算される。すなわち、感度の損失量(フィルタ濃度)は0.070 log unitである。

III 錐体視色素の反応速度論

ヒト生体眼の網膜視細胞視色素を定量測定する唯一の方法は、検眼鏡の原理を応用して眼底反射光を分析する reflection retinal densitometry である。1960年前後に Rushton や Weale により先駆的に開発された retinal densitometer は、いくつかの重要な測定に用いられた。中心窩において測定可能な錐体視色素は、分光吸収特性から赤錐体視色素と緑錐体視色素の2種類が識別され(青錐体視色素の測定は成功していない)、それぞれの光学濃度、退色・再生特性が求められ

た。また、先天性覚異常やある種の遺伝性眼底疾患の錐体視細胞機序の理解に応用されてきた^{23)~25)}。

著者は、錐体視色素研究の発展期(1969~1971年)に Alpern 教授と共同で錐体視色素の kinetics を検討し、多くの場合に、単分子化学反応で記述できることを確認した。主要な実測値は著者の左眼中心窩で得られたもので、その特性はヒト錐体視色素 kinetics の標準資料として使用されてきた²⁶⁾。約18年を経過しているが著者の左眼中心窩の錐体視色素には変化が生じたであろうか。錐体視細胞の加齢問題の基礎にもなる重要課題と思われるので再検討した。

1. 錐体視色素の測定

眼底に到達した光のごく一部は反射して瞳孔を通過してふたたび眼外に出る。反射光の割合は視色素による光吸収の割合に依存するから、それを分析すれば視色素の動態を知ることが可能である。これが retinal densitometry の原理である。Rushton 型の retinal densitometer では、適当な波長の測定光と深赤色の参照光(視色素にほとんど吸収されない)とをベアで眼内に送り、それぞれの反射光を光電子増倍管で記録する。視色素の光学濃度が変化すると、測定光の反射分だけが変化するので参照光とのバランスが崩れる。再度バランスさせるのに必要な参照光の強度変化から視色素量(相対値)を算定する(具体的には、参照光の強度調整用中性楔の透過率を求める)。眼底から反射してくる測定光、参照光それぞれの光量子そのものを記録してもよい(いずれの場合にも、測定光の波長や強度の選択、退色光の反射分の光電子素子への入力制限などの工夫が必要である)。以上を数式表現すれば²⁷⁾

$$T = KI\{\theta[1-b][m \exp(-2\beta p) + a] + b\}$$

T: 参照光の中性楔透過率

I: 測定光の強度(角膜面)

θ : 眼底組織の反射率と透光体の透過率

m: 十分に退色した錐体視細胞を通過し眼底から反射する測定光の割合

a: 錐体視細胞を通過しないで眼底から反射する測定光の割合

b: 角膜から反射する測定光の割合

β : 錐体視色素の光学濃度(1回通過分)

p: 錐体視色素量(0 ≤ p ≤ 1)

T₀: 完全退色時の T

T_D: 完全再生時の T

K は測定光の波長、測定光と参照光の強度、光電子倍

増管の相対分光感度、測定装置光学系の分光反射率や分光吸収率などに依存する比例定数で、一定条件では変化しないとみなすことができる。

$$(T_0 - T_D)/T_0 = [1-s][1-\exp(-2\beta p)]$$

ここで、 $s = [b + \theta(1-b)(a)]/[b + \theta(1-b)(m + a)]$: 錐体視色素を通過しないで光電子増倍管に到達する光、 $1 - \exp(-2\beta p) = 2\beta p - [2\beta p]^2/2! + [2\beta p]^3/3! \dots$ であるから、錐体視色素の光学濃度があまり大きくなければ、第2項以下は無視してよい。ゆえに、

$$(T_0 - T)/(T_0 - T_D) = p$$

以上から、さまざまな割合で退色した錐体視色素の濃度を知ることができる。

2. 錐体視色素の kinetics

錐体視色素の kinetics が単分子化学反応式で記述することが可能であれば、退色率、再生率は

$$\text{退色率} \quad -dp/dt = (Ip)/Q_e \quad (1)$$

$$\text{再生率} \quad dp/dt = (1-p)/t_0 \quad (2)$$

ここで、p: 退色していない視色素量(0 ≤ p ≤ 1); I: 光強度; 1/Q_e: 視色素の光感受性; t₀: 視色素の再生速度定数(時定数)。退色・再生を記述する一般的微分方程式として

$$-dp/dt = (Ip)/Q_e - (1-p)/t_0 \quad (3)$$

視色素の kinetics 研究は、さまざまな状態における視色素量が式(3)により記述できるか否かを検討すること、そして諸定数(Q_e, t₀)を調べることにほかならない。いま、視色素の退色率は光量子の吸収に比例し、かつ短時間照射中(10秒間)は退色だけが生じ再生は無視できるとする。暗順応を充分にして視色素が完全に再生した状態で光照射すれば、式(1)から

$$-1np = 10I/Q_e \quad (4)$$

退色光の短時間照射強度と視色素量との関係を調べれば、式(4)から視色素の光感受性を求めることができる。また、さまざまな強度の退色光を長く照射して平衡に到達した状態で求めた退色率は、再生率と一致するはずである。再生率は、退色した視色素量(1-p)に比例し式(2)を満足するから、その比例定数 t₀ を求めることができる。また、長時間の光照射により視色素の退色と再生とが平衡状態に到達した場合の光強度と視色素量との間の関係は、式(3)から

$$(I t_0)/Q_e = (1-p)/p$$

$$\log I = \log(Q_e/t_0) + \log[(1-p)/p] \quad (5)$$

式(5)から、視色素の kinetics に関する定数(Q_e, t₀)を求めて上記の方法による推定値と比較すること

ができる。また、式(5)から、平衡状態で視色素量が完全再生量の半分($p=0.5$)になるのに必要な退色光強度を求めることができる。

一般式(3)の妥当性は、錐体視色素、杆体視色素のそれぞれで検討され、部分的には適用できない場合も存在するが、多くの場合に成立することが確認されてきた²³⁾²⁶⁾。

3. 実験と結果

著者の左眼中心窩の錐体視色素が、1987年夏期にミシガン大学 Alpern 教授とともに再度検討された。装置はあたらしく設置された Michigan retinal densitometer が使用された。測定光と参照光の眼底からの反射光を光電子倍增管で受けて光量子単位で算定するのであるが、測定方法および分析方法の大筋は前回と同様であった。詳細は別に記載されるので省略する。

合計88回にわたる実験による測定結果によれば、錐体視色素の kinetics は、おおむね式(3)で記述できることが確認された。すなわち、さまざまな強度の退色光による退色曲線、およびその後の暗所における再生曲線は式(3)に適当な定数をあてはめたものに適合した。前回測定資料²⁶⁾と比較して注目に値するのは、諸特性の変化が示唆されたことである。すなわち、錐体視色素の光感受性はわずかだが小さくなり、再生の時定数は大きくなっていることが示唆された。

4. 考按

retinal densitometry で測定される中心窩錐体視色素の退色や再生が、おおむね単分子化学反応式で記述できることが確認された。著者自身の同じ眼で18年の間隔をおいての測定であるから資料自体に意義があらう。注目に値するのは、kinetics の特性値にわずかだが変化が示唆されたことである。まず、錐体視色素の光感受性が低下していること、いかにすれば同程度の退色のためにはより多量の光照射が必要になった。その機序は明確ではないが、さしあたり考えられる要因は、1) 透光体の光吸収増加による網膜錐体視細胞へ到達する有効照射光量の減少に由来する光感受性のみかけの減少、2) 錐体視色素の光感受性そのものの低下がある。前者として、水晶体の光吸収(散乱)の加齢による増加が考えられる¹⁶⁾。事実、著者の左眼における心理物理学的測定資料(具体的には、著者の32歳時と50歳時に心理物理学的測定で得られた暗所視分光視感度、中心窩明所視分光明度)によれば、網膜有効照度はこの期間に確実に減少している。大部分は短波長光領域

に生じており、これを退色に使用したキセノン白色光に適用すると²²⁾、透光体フィルタ効果の増加は光学濃度単位で0.06~0.10と算定された。この数値は、光感受性の減少分のすべてを説明するには不十分であるから、視色素そのものの加齢効果も考えられる。

もう一つの所見は、錐体視色素再生速度の減少が示唆されたことである。最近の報告によれば、50歳以上になると中心窩錐体視色素光学濃度の減少や再生速度の減少がわずかながら生じる¹⁹⁾。この報告に一致する所見かもしれない。しかしながら、retinal densitometry の測定精度はあまり良好ではないから、微妙な変化を結論するためには、さらに実験を追加して確認する必要があった。一方、著者は、錐体視色素の再生速度が加齢により変化し得ることを示唆する資料を得ている。視色素と暗順応閾値との間には Dowling-Rushton relation として知られる経験的事象がある²³⁾²⁸⁾。すなわち

$$\log(I_t/I_0) = A(1-p_t) \quad (6)$$

ここで、 I_t : 暗順応経過中(時間 t) の視覚閾値; I_0 : 暗順応完成時の視覚閾値; p_t : 暗順応経過中(時間 t) の視色素量 ($0 \leq p \leq 1$); A : 比例定数。錐体視色素は、長い光照射後には暗所で指数関数的に再生する。すなわち、

$$(1-p_t) = (1-p_0) \exp(-t/t_0)$$

ここで、 p_t : 暗順応経過中(時間 t) の錐体視色素量; p_0 : 暗順応開始時に存在する錐体視色素量; t_0 : 視色素の再生時定数。強い光照射により錐体視色素がほとんど退色した場合には

$$(1-p_t) = \exp(-t/t_0) \quad (7)$$

式(6)、(7)から、強い退色光が長く照射されたあとに記録される錐体暗順応視覚閾値は

$$\log(I_t/I_0) = A \exp(-t/t_0) \quad (8)$$

式(6)、(7)、(8)から、錐体暗順応曲線は指数関数で記述され、その時定数は錐体視色素の再生時定数に対応することが、すくなくとも正常眼で、期待される。事実、いくつかの注意深い測定はそのことを示している²³⁾²⁹⁾。以上の事項を仮定して、著者の左眼中心窩錐体視色素の再生速度が経年とともに延長したか否かについて、錐体暗順応視覚閾値の側面から検討してみた。前回の retinal densitometry 実験から2年後(1972年5月)に左眼中心窩で測定された錐体暗順応資料が保存されているので整理した。今回(1987年10月~1988年2月)ほぼ同じ測定条件で検討し前回資料と

表2 中心窩暗順応(被検者:N.O.)

テスト波長(nm)	比例定数(A)	時定数(t ₀)	回帰式相関係数 ³⁾
I ¹⁾			
450	3.59	101.7	-0.969
460	3.52	116.9	-0.958
480	3.37	122.4	-0.906
500	3.99	103.3	-0.925
530	3.42	101.1	-0.813
560	2.76	116.7	-0.911
590	2.63	137.5	-0.886
620	3.53	103.6	-0.965
650	4.02	92.6	-0.934
680	2.94	125.3	-0.919
平均	3.38±0.45	112.1±13.2	
II ²⁾			
460	2.57	169.9	-0.955
480	3.51	138.1	-0.959
490	3.46	151.6	-0.992
530	3.30	146.8	-0.990
560	3.41	159.9	-0.992
590	3.53	160.1	-0.994
620	3.76	136.5	-0.996
650	3.70	145.8	-0.997
680	3.16	154.1	-0.964
平均	3.37±0.33	151.4±10.2 ⁴⁾	

¹⁾ I : 1972年5月; ²⁾ II : 1987年10月-1988年2月

³⁾ 回帰式 $\log(I_t/I_0) = A \exp(-t/t_0)$, A : 比例定数;

t₀ : 指数関数時定数(秒) ⁴⁾ p<0.001

比較した。

中心窩錐体暗順応測定方法と結果: 2系列マックスウェル視光学装置を使用, 退色光(光源:キセノン白色光, 視角: 5~10°, 強度: 5.8~6.0 log photopic troland), 測定光(光源: ハロゲンまたはキセノン光, サイズ: 視角1°, 提示時間: 200msec, 提示頻度: 1秒1回)をミドリンにより散瞳固定した瞳孔中央に結像, 退色光を60~120秒間, 中心窩に照射したあと, 暗所においてさまざまな波長構成の測定光(ダブルモノクロメーターまたは干渉フィルタによる)に対する中心窩の視覚閾値を600~1,000秒まで経時的に測定した(この場合, テスト光の周囲を弱い赤色光で囲んで中心窩での閾値測定を可能にした), 多くは左眼を使用した, 一部の測定は右眼でも行なった。中心窩暗順応の測定結果は, 式(8)から期待される1相性指数関数曲線で記述され, 測定光波長ごとに比例定数(式8のA)および速度定数(時定数, 式8のt₀)を求めることが可能であった。結果を表2, 図5, 6に示した。比

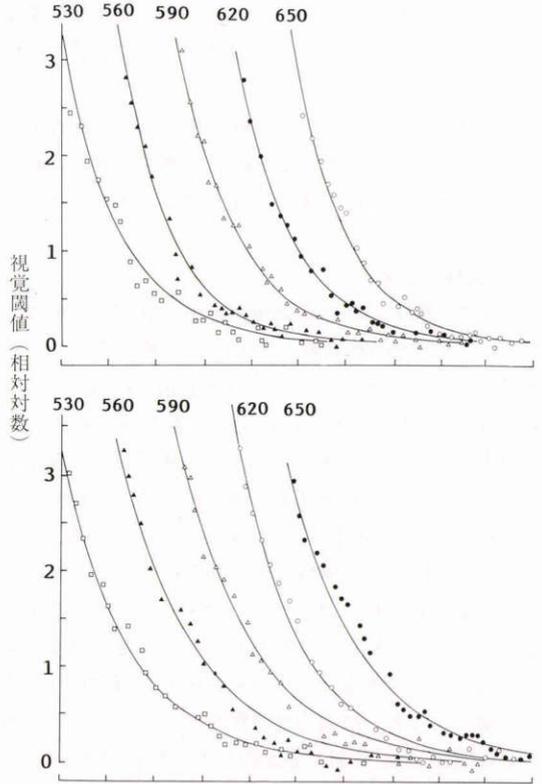


図5 中心窩錐体暗順応曲線。方法は本文参照, 上段: 1972年5月(被検者N.O.の年齢34歳)の測定; 下段: 1987年10月~1988年2月(被検者の年齢50歳)の測定。横軸: 退色光を消去後の暗所における時間(1目盛100秒)を示す。図作成の便宜上, 資料を一定距離だけ横軸方向に平行移動, それぞれの曲線のはじまりが暗順応開始時間に一致。縦軸: 中心窩視覚閾値(対数)の相対値(暗順応完成時の閾値に基準化)を示す。各曲線の数字はテスト刺激光の波長を表示。曲線は表2に示したそれぞれの波長光で得られた比例定数と時定数を用いて描いてある。

例定数に関しては, 1972年と1988年との間に差異を認めなかった。暗順応速度はテスト光の波長に依存しなかった。1972年測定の時定数は平均112.1±13.2秒(N=10)であった。1987~1988年測定の時定数は平均151.4±10.2秒(N=9)であった。両者の間に平均でほぼ40秒の顕著な差が認められた(p<0.01)。また, これらの定数に左右眼での差異を示唆する所見はなかった。

以上の結果は, 約16年の間に中心窩錐体暗順応速度に顕著な変化が発生したことを示す。retinal den-

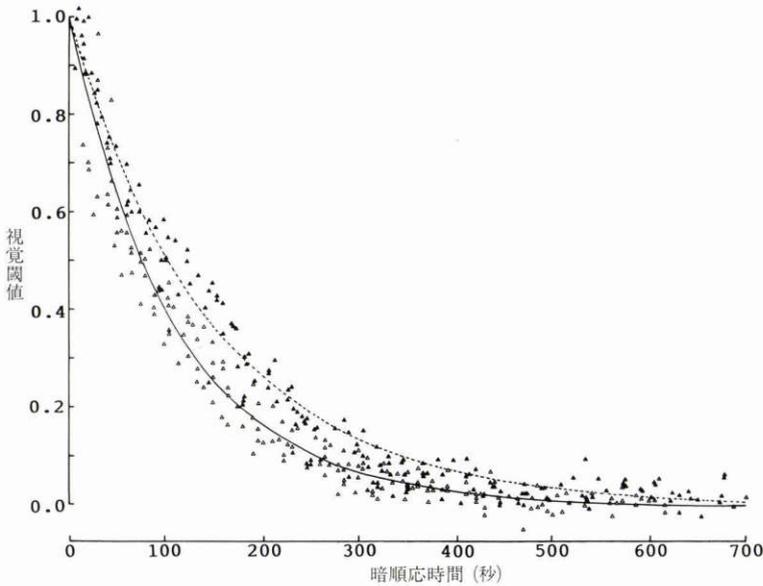


図6 中心窩暗順応の速度が経年的に変化することを示すために、さまざまなテスト刺激波長光で得られた資料を基準化して図示した [式(8), 表2の定数Aを1.0として基準化], 白三角: 1972年(被検者 N.O., 年齢34歳); 黒三角: 1987年5月~1988年2月(被検者の年齢50歳). 実線は時定数112.1秒, 点線は時定数151.4秒の指数関数曲線.

sitometry で示唆された錐体視色素の再生速度の経年的変化にはほぼ一致することが注目された。精度の良い測定が可能な心理物理学の測定の結果からも、錐体視色素の再生速度は一定不変ではなくて、加齢とともに遅延することが示唆される。眼の加齢現象に関連して網膜視細胞自体の変化について資料が集められつつある現状であるが、このあたらしい観察も基礎的所見として重視してよいであろう。

5. 小括

錐体視色素の kinetics を著者の左眼中心窩で retinal densitometry により検討した。多くの測定条件において、視色素の退色と再生は一次微分方程式で記述できることが確認された。約18年前に同じ眼で行った同様の測定と比較すると、光感受性がわずかながら低下し、再生の速度が遅くなる傾向がみられた。指数関数曲線で記述可能な錐体暗順応の速度は、時定数を指標にすると、この期間に約40秒の延長が認められた。このような経年的変化は、錐体視色素ひいては錐体視細胞の加齢効果を表現するものと考えられる。

IV 黄斑部疾患の錐体視色素濃度

黄斑部疾患により錐体視細胞が障害されれば、そこに含まれる錐体視色素は異常になるであろう。ヒトの視色素の有力な研究方法に retinal densitometry がある。だが、精度の良い測定をするためには被検者の格別の協力と負担を必要とするから、その臨床応用は先天色覚異常などの基礎的研究に限られる²³⁾²⁵⁾³⁰⁾。間接的測定法として、錐体視色素による光吸収と心理応答との間に成立する関係から分光吸収や光学濃度を類推する心理物理学的方法がある。いくつかの仮定のもとに、等色関数の理論と測定資料から錐体視色素光学濃度が推定できる³¹⁾³²⁾。アノマロスコープ・レイリー均等値からこれを類推することは容易であり、すでに網膜色素変性症や中心性網膜炎の病態評価に応用され、錐体視色素光学濃度がさまざまに減少することが知られる^{33)~35)}。が、黄斑部疾患に対する系統的研究は乏しい。

著者は、レイリー均等値から錐体視色素の光学濃度を推定するための理論的根拠を整理した。次に、等色視野の大きさと均等値との関係から錐体視色素の光学濃度がさまざまな黄斑部疾患でいかに変化するかを観

察した。そして、黄斑部疾患において、中心窩の錐体視感度低下と錐体視色素光学濃度減少との間に一定の関係が成立することを発見した。

1. 理論的考察

等色関数の特性に関する知識を利用して、レイリー均等値と錐体視色素の光学濃度との間に成立する関係式を導く。3種類の錐体視色素が存在する。青錐体視細胞に含まれ分光吸光係数 $\alpha_B(\lambda)$ をもつ青錐体視色素、緑錐体視細胞に含まれ分光吸光係数 $\alpha_G(\lambda)$ をもつ緑錐体視色素、赤錐体視細胞に含まれ分光吸光係数 $\alpha_R(\lambda)$ をもつ赤錐体視色素である。視色素の光学濃度は、吸光係数、発色団濃度、および透過光路の長さ(錐体視細胞外節の長さ)の関数で規定される²²⁾。2分視野の等色状態においては、等光量子的均等 (principle of univariance)が成立する³⁶⁾。このことは、次のように記述することができる。1) 3種類の視色素の分光吸収が $R(\lambda)$, $G(\lambda)$, $B(\lambda)$ のとき、2) 2分視野に提示された任意の分光構成をもつ光 $Q_1(\lambda)$, $Q_2(\lambda)$ (視細胞に到達した光量子の数) が等色するとき、各視野で各視色素に吸収される光量子の数は同じである。すなわち、以下の関係式が同時に成立する。

$$\begin{aligned} f_{\lambda} Q_1(\lambda) R(\lambda) &= f_{\lambda} Q_2(\lambda) R(\lambda) \\ f_{\lambda} Q_1(\lambda) G(\lambda) &= f_{\lambda} Q_2(\lambda) G(\lambda) \\ f_{\lambda} Q_1(\lambda) B(\lambda) &= f_{\lambda} Q_2(\lambda) B(\lambda) \end{aligned}$$

Beer-Lambert 法則によれば

$$Q(\lambda) = Q(\lambda) \{1 - \exp[-\alpha(\lambda)CL]\} \quad (1)$$

ここで

- $Q(\lambda)$: 視色素に到達する光量子数 (波長: λ)
- $Q(\lambda)$: 視色素に吸収される光量子数
- $\alpha(\lambda)$: 視色素の分光吸光係数
- C : 視色素発色団の濃度
- L : 視色素の長さ (視細胞外節の長さ)
- $\alpha(\lambda) CL \log e$: 視色素の光学濃度

ナーゲル・アノマロスコープ I 型 (Schmidt-Haensch) によるレイリー均等においては、適当量の赤色光 (波長670.0nm) と緑色光 (波長546.0nm) の混合光 (混色視野) と黄色光 (波長589.3nm) (単色視野) との等色が成立する。これらの波長光領域では青錐体視色素の関与はほぼ無視できるから²²⁾、均等成立時には以下の関係式が同時に成立する。

$$\begin{aligned} Q'(670)G(670) + Q'(546)G(546) \\ = Q'(589.3)G(589.3) \quad (2) \\ Q'(670)R(670) + Q'(546)R(546) \end{aligned}$$

$$= Q'(589.3)R(589.3) \quad (3)$$

角膜面に到達する光量 (光量子単位) を $Q''(\lambda)$ とすれば

$$Q'(\lambda) = Q''(\lambda)t(\lambda) \quad (4)$$

ここで、 $t(\lambda)$ は角膜と錐体視色素との間に存在する photostable pigments (主として水晶体色素と黄斑色素) の分光透過率を示す (ただし、これらの色素はもっぱら短波長光を吸収し、レイリー均等にはあまり関与しないからほぼ無視できる²²⁾)。

レイリー均等成立時の緑色光、赤色光の光量比 (光量子単位) を $A [A = Q''(546)/Q''(670)]$ とおくと、式 (1), (2), (3), (4) から以下が成立する。

$$\begin{aligned} \frac{A \{1 - \exp[-\alpha_G(670)C_G L_G]\} + \{1 - \exp[-\alpha_G(546)C_G L_G]\}}{A \{1 - \exp[-\alpha_R(670)C_R L_R]\} + \{1 - \exp[-\alpha_R(546)C_R L_R]\}} \\ = \frac{\{1 - \exp[-\alpha_G(589.3)C_G L_G]\}}{\{1 - \exp[-\alpha_R(589.3)C_R L_R]\}} \quad (5) \end{aligned}$$

ここで、 $\alpha_G(\lambda)$, $\alpha_R(\lambda)$: 緑(赤)錐体視色素の分光吸光係数; C_G , C_R : 緑(赤)錐体視色素の発色団濃度 (暗順応完成時); L_G , L_R : 緑(赤)錐体視色素の光通過距離 (錐体視細胞外節の長さ)

上式からレイリー均等における A の対数 $[\log Q''(546)/Q''(670)]$ と錐体視色素光学濃度との関係を、いくつかの仮定のもとに求めることができる。1) 均等は錐体視色素光学濃度だけに依存して変化する。2) 錐体視色素分光吸収は Smith らの資料にしたがう³⁷⁾。3) 等色に使用する各単色光の光量は $1 \sim 5 \times 10^9$ quanta/sec/deg² ほどであるから³³⁾³⁴⁾、それ自体は視色素発色団の濃度にほとんど影響しない。式 (5) により計算した錐体視色素光学濃度とレイリー均等との関係を図 7 に示す。ここには、赤錐体視色素光学濃度および緑錐体視色素光学濃度がそれぞれ 0.5 から減少した場合の $\log G/R$ との関係を示す。光学濃度が減少すると等色にはより多量の赤色光が必要になることがわかる。縦軸を $\log G/R$ で表示すると光学濃度との間にほぼ直線関係が成立することが注目され、 $\log G/R$ が視色素光学濃度の減少率に比例することを意味する (赤錐体と緑錐体の視色素光学濃度に多少の差異がある場合にも、図 7 に示したように、勾配は変化するがほぼ直線関係が成立する)。

2. 方法と対象

アノマロスコープ I 型 (Schmidt-Haensch) の平行光路部分に適当なフィールドストップを設置して、円

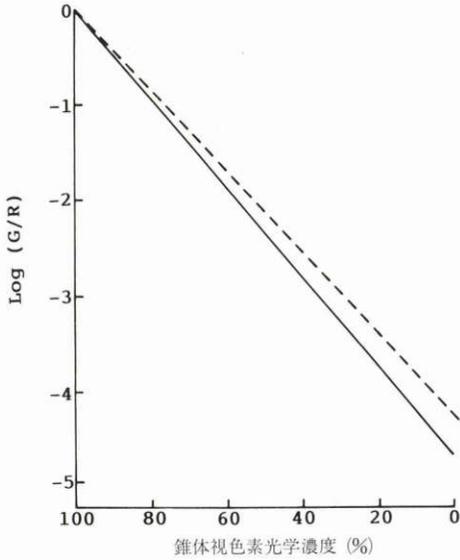


図7 錐体視色素光学濃度とアノマロスコープ・レイリー均等値との関係を本文式(5)から求めたもの。横軸は正常眼の平均光学濃度を基準(100%)としての減少率を示す。縦軸はレイリー均等値をlogG/Rに変換。実線は、正常眼の赤錐体視色素および緑錐体視色素濃度をそれぞれ0.5として計算。点線は、前者を0.5、後者を0.4として計算。

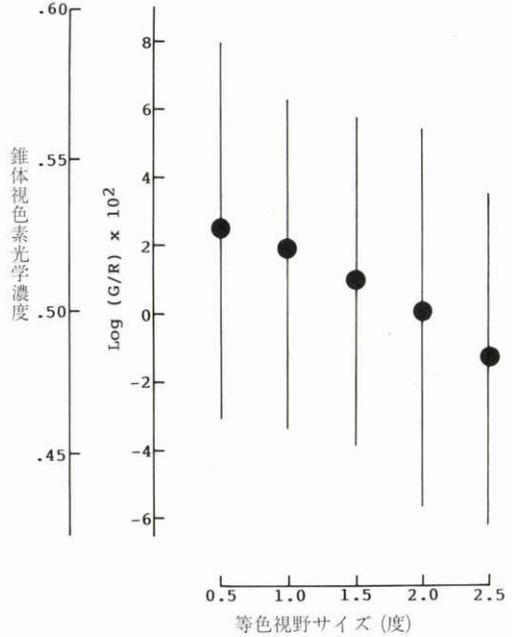


図8 正常眼における等色視野の大きさ(レイリー均等値(logG/R)、錐体視色素光学濃度との関係(平均値±1標準偏差)。本文の式(5)より錐体視色素の光学濃度を計算。

形2分視野全体の大きさ(直径)を0.5°, 1.0°, 1.5°, 2.0°, 2.5°に適宜変換できるように改変した。レイリー均等の測定はSchmidtの方法に従った³⁸⁾。すなわち、自然瞳孔で数回のフリーマッチを得た。次に、5~10秒間、白色順応光に順応させたあと、検者が混色ノブ(混色視野)を任意に固定し、単色視野の明るさを調整させながら数秒間凝視した場合に等色が成立するか否かの応答を求めた。後者を測定資料として採用した。等色視野の大きさをランダムに変換しつつ試行をくりかえした。

測定資料をlogG/Rに変換し、式(5)から錐体視色素の光学濃度を推定した。この場合、2.0°等色視野における赤錐体と緑錐体視色素の正常平均濃度をそれぞれ0.5とみなし、それからの変化分を計算した(心理物理学あるいはretinal densitometryによる正常錐体視色素光学濃度の測定資料にはかなりのばらつきがみられ、およそ0.3~0.6の範囲である。先天2色型色覚異常の測定によれば、赤錐体が緑錐体よりもわずかに高濃度である³¹⁾³²⁾。本研究における測定精度や目的からしてあまり細かな検討は意味がないので上記の数値を

使用した)。

被検者は、正常者、さまざまな黄斑部疾患をもつ症例で構成された。いくつかの症例においては、オクトパス視野計を使用して視角0.43°の円形ターゲット(白色)に対する視覚閾値を中心窩で測定し、等色視野0.5°の錐体視色素光学濃度と比較した。

3. 等色視野の大きさと錐体視色素光学濃度

図8に正常成人55名(男性38;女性17,年齢22~76歳)で得られた結果を示す。錐体視色素光学濃度は等色視野の大きさに依存して変化した。視覚0.5°において光学濃度は最大で、2.5°まで視野が大きくなるとともに系統的に減少した。すなわち、均等視野が大きくなるとともにより多量の赤色光を必要とした。均等値から算定された錐体視色素光学濃度にはかなりの個体差がみられた。変動幅(標準偏差)は0.1程度であった。

以上の結果は、被検者の年齢に関係なく認められた。また、それぞれの大きさの等色視野において、錐体視色素光学濃度の年齢依存性ははっきりしなかった。

4. 黄斑部疾患の錐体視色素光学濃度

中心性網膜炎(14眼)、裂孔原性網膜剥離(10眼)、

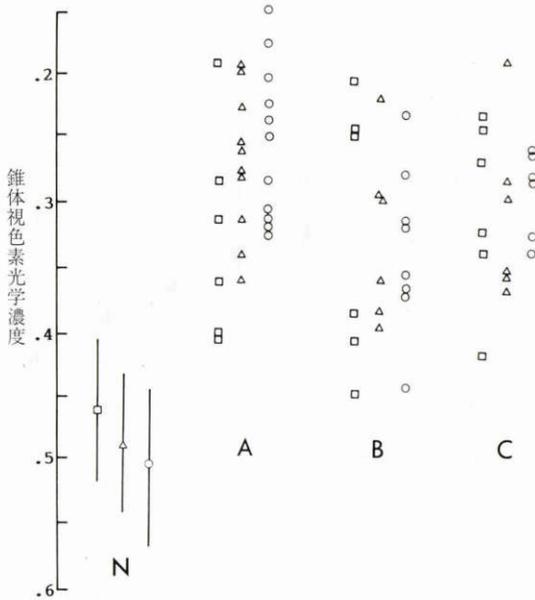


図9 黄斑部疾患における錐体視色素光学濃度。本文の式(5)により錐体視色素光学濃度を計算。N：正常；A：中心性網膜炎；B：裂孔原性網膜剥離；C：原田病。等色視野サイズ：四角：2.5°；三角：1.5°；丸：0.5°。大部分の症例でレイリー均値は赤側にずれることを示す。正常眼に認められる等色視野が大きくなるとともに実効光学濃度が減少するという関係が黄斑部疾患ではみられない。

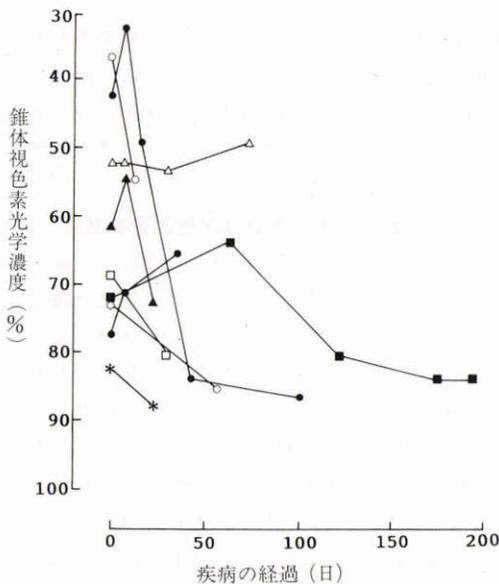


図10 黄斑部疾患の経過と錐体視色素光学濃度。縦軸：正常平均値からの減少率(%)を示す。*印(裂孔原性網膜剥離)を除いて、中心性網膜炎の症例群の観察。

原田病(6眼)、糖尿病性網膜症(13眼)、老人性黄斑部変性症(11眼)、網膜前線維増殖症(3眼)、その他の黄斑部の炎症もしくは変性疾患(8眼)のさまざまな病期における錐体視色素光学濃度を上記の方法によって推定した。図9に示すように、中心性網膜炎、裂孔原性網膜剥離および原田病の活動期では、ほぼ例外なく錐体視色素光学濃度に顕著な減少がみられた。正常眼の平均値に対する減少率は2.9~68.4%であった。黄斑部類囊胞浮腫(2眼)、ぶどう膜炎(2眼)、錐体ジストロフィ(1眼)でも錐体視色素光学濃度の減少がみられた。一方、糖尿病性網膜症(単純型病期)、老人性黄斑部変性症(ドライタイプ)、網膜前線維増殖症ではいずれも正常範囲内の測定値が得られた。

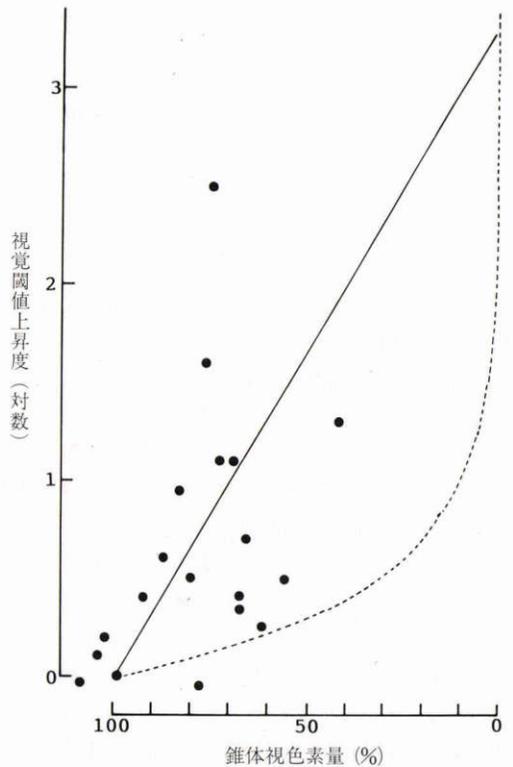


図11 黄斑部疾患における錐体視色素光学濃度(中心窩の0.5°)と錐体視覚閾値(中心窩の0.43°)との関係。横軸：正常眼の平均を100%とした場合の錐体視色素量の減少率。縦軸：正常眼の視覚閾値(オクトパス視野計内臓、年齢補正)からの上昇分(対数)を示す。実線は本文式(6)を、点線は式(7)をそれぞれ示す。式(6)の定数は $k=3.2$ 。説明は本文参照。

上記のさまざまな疾患に認められた仮性第1色弱は、等色視野の大きさにほとんど依存しないで認められた。

錐体視色素光学濃度の減少は、疾病の回復とともに正常眼に近づく所見が観察された(図10)。

5. 黄斑部疾患における錐体視色素光学濃度と視覚閾値との関係

中心窩においてオクトパス自動定量視野計を使用して白色テスト光(大きさ 0.43°)で測定された視覚感度と、 0.5° の等色視野で求めた錐体視色素光学濃度とを比較した。図11に、中心性網膜炎(7例)、裂孔原性網膜剝離(2例)、原田病(2例)、その他の黄斑部疾患(4例)、合計27眼で得られた結果を総括した(同じ症例で経過中に複数回測定した場合にはそれぞれ単独に示した)。視覚閾値は正常平均(オクトパス視野計内臓、年齢補正)からの上昇分を対数で表示し、錐体視色素光学濃度は正常平均からの減少率で表示してある。錐体視色素光学濃度と視覚閾値との間には一定の関係が成立する傾向がみられる。すなわち、錐体視色素光学濃度の減少が顕著であるほど視覚閾値の上昇が著しいことである。この資料について、以下の2つの関係式の適合性を検討する。

$$\log(I/I_0) = k(1 - p/p_0) \quad (6)$$

ここで、 I ：黄斑部疾患症例の中心窩視覚閾値； I_0 ：正常者中心窩標準視覚閾値； p ：中心窩錐体視色素量($0 \leq p \leq 1$)を示す。式(6)は、正常ヒトの錐体視色素と錐体暗順応視覚閾値との間²³⁾²⁹⁾³⁰⁾、ラットの杆体視色素と暗順応網膜電図b波閾値との間²⁸⁾に成立するDowling-Rushton relationに対応し、視色素濃度の減少により視覚閾値は対数的に上昇することを意味する。比例定数(k)の値はヒトの錐体視覚では2.5~3.5である²³⁾²⁹⁾³⁰⁾。

一方、中心窩視覚閾値の上昇が錐体視色素量の減少による光子吸収確率の減少に比例すれば

$$I_0[1 - \exp(-2.3\beta)] = I[1 - \exp(-2.3\beta p/p_0)]$$

ここで、 β ：錐体視色素光学濃度； p ：錐体視色素量(p_0 ：正常視色素量)を示す。光学濃度の数値は大きくないから、 $\exp(-2.3\beta)$ 、 $\exp(-2.3\beta p/p_0)$ の展開式の第2項以下を無視すれば

$$\log(I/I_0) = \log(p_0/p) \quad (7)$$

式(7)によれば、たとえば視色素が50%に減少しても視覚閾値は2倍($0.3 \log \text{ unit}$)だけ上昇するに過ぎない。視覚閾値が正常の10倍($1.0 \log \text{ unit}$)に上昇す

るのは、視色素が正常の10%に減少した場合である。

図11に総括した資料について式(6)と式(7)とを検討すれば、式(6)の妥当性がより大きいとみなしてよいだろう。

6. 考按

錐体視色素の光学濃度は、retinal densitometryおよび心理物理学的方法により測定されてきた。それぞれの方法がかかえる問題のために測定精度に限界があるが、正常眼の中心窩における赤錐体および緑錐体色素の光学濃度はおよそ0.3~0.6である(青錐体視色素については依然として実測値がない)³¹⁾³²⁾。先天2色型色覚異常を使用して心理物理学的方法で両錐体視色素光学濃度を独立に検討した結果では、赤錐体の視色素濃度が緑錐体のそれよりわずかながら大きい³¹⁾。いずれにしても、分光吸収曲線は光学濃度に対応して変化するというself-screening hypothesisは、さまざまな視覚事象においてその妥当性が証拠でられている。たとえば、等色は一定不変ではなくて、錐体視色素がかなり退色するような明るい等色光により光学濃度が減少すれば、その分光吸収曲線の幅が狭くなりあらたな等色状態を生むことになる³⁹⁾。われわれに身近な事象でこのことを例示するには、以下の著者による観察をあげるだけで充分であろう。アノマロスコープでのレイリー均等値は、一般に自然瞳孔で、中性順応光を見たあと等色を求める³⁸⁾。十分に散瞳して、順応光に適当な時間だけ順応したあと等色をすばやく求めるとどうなるであろうか。著者の眼では(他の正常者でも同様であるが)、均等値は常に数日盛だけ赤側にずれる。いわば仮性第1色弱が一過性に発生する。散瞳して順応光($3.5 \log \text{ troland}$, 瞳孔径 7.5 mm)を10~15秒間ほど凝視すると錐体視色素は2~4%ほど退色するから²⁶⁾、これが要因であると理解できる(瞳孔が散大するとスタイルズ・クロフォード第2種効果の加わる余地があるが、視色素の退色という点で上記の説明で充分であろう)。ナーゲル・アノマロスコープの使用手引やSchmidt³⁸⁾にこのような現象の記述がみあたらないのは不思議である。

正常眼においては中心窩錐体視色素光学濃度は、等色視野の大きさの関数として変化した。すなわち、等色視野 0.5° で最大で、 2.5° で最小であった。この所見はPokorneyら⁴⁰⁾のそれに一致する。杆体視色素の介入は無視してよいであろう。視色素の光学濃度を規定する要素のうち、遺伝子で規定される分光吸光係数は不

変であろう。ゆえに、一定の視野のなかで等色に参加する錐体視細胞の平均的分布密度（すなわち錐体視色素発色団の平均濃度）または錐体視細胞外節の平均的長さが（もしくは両者が）、中心窩の中心からはずれるにつれて系統的に減少することを示唆する。同様に、病的網膜で錐体視細胞外節の短縮あるいは脱落があれば、一定部位における光学濃度は減少するであろう。さまざまな黄斑部疾患における錐体視色素光学濃度の減少の説明である。

著者が黄斑部疾患で観察した錐体視色素濃度の減少は、網膜色素変性症や中心性網膜炎での報告^{33)~35)}を確認する。あたい観察は、中心性網膜炎、裂孔原性網膜剝離、原田病などにおいて、正常眼にみられるような等色視野の大きさと錐体視色素光学濃度との系統的関係が認められなくなることである。網膜色素上皮からの遊離ともなる視細胞外節の変化が知られるこれらの疾患においては⁴¹⁾、中心窩のうちでもその中心部分の錐体視細胞外節の短縮もしくは脱落が相対的に大きく生じることを示唆する。

中心窩錐体視色素の光学濃度の減少と錐体視覚閾値の上昇との間に一定の関係が成立することを指摘するのは、著者がはじめてである。すなわち、光学濃度の減少は視覚閾値を対数的に上昇させる。いかえれば、視色素光学濃度がわずかでも減少すれば（すなわち、わずかな数の錐体視細胞外節の短縮もしくは脱落が生じれば）視覚感度の低下を対数的に大きく発生させるということである。両者の関係は、正常眼において中心窩錐体視色素を退色したときにおこる錐体視覚閾値上昇、あるいはビタミンA欠乏ラットにおける杆体視色素（ロドプシン）の残存量と網膜電図閾値上昇との間に認められる関係と同じである。この関係はさまざまな研究でくりかえし観察されてきた経験的事象である²³⁾²⁸⁾²⁹⁾。著者が病的状態で見出した知見に関連して興味深いのは、Rippsら⁴²⁾、Perlmanら⁴³⁾の常染色体優性遺伝性網膜色素変性症眼における観察である。すなわち、周辺網膜における暗所視視覚閾値（杆体視覚閾値）の上昇は、杆体視色素の光学濃度減少による光吸収確率の減少との間に直線的関係を示す[上記の式(7)に相当]、いかえれば、ロドプシンの光学濃度が相当程度に減少しても視覚閾値の上昇はさほどみられない、という所見である。著者の黄斑部疾患における観察所見とはまったく異なる現象である。杆体視細胞が障害される場合には錐体視細胞のそれとはことな

る機序が関係するのかもしれない。あるいは、中心性網膜炎はじめ錐体視細胞が網膜色素上皮から遊離した状態における錐体視細胞の障害機序は、優性遺伝性網膜色素変性症における杆体視細胞の障害機序とはことなるのかもしれない。

7. 小括

錐体視色素の光学濃度を心理物理学的測定値から推定する方法の理論を整理し、ナーゲル型アノマロスコープ・レイリー均等値から錐体視色素光学濃度を求める方法を導いた。等色視野のサイズを0.5°から2.5°まで変化させてレイリー均等値を求めると、サイズ依存性により多くの赤色光を必要とした。そして、錐体視色素の有効光学濃度は中心窩の中心で最も大きいことが示唆された。中心性網膜炎はじめさまざまな黄斑部疾患においては、その程度と病期に対応して錐体視色素の光学濃度が減少して仮性第1色弱としてのレイリー均等を示した。が、病的網膜にあっては、正常眼にみられる等色視野サイズ依存性変化は認められなかった。中心窩における視覚感度低下（対数）と中心窩における錐体視色素減少率との間には直線関係の成立が認められた。

V 青錐体視細胞機構の光化学的損傷

光による眼組織損傷として短時間強力照射による熱損傷や機械的損傷が知られるが、近年は、比較的弱い光を長く照射した場合に起こる可能性のある網膜障害が注目されている。作用機序はなお不明であるが、光化学的網膜損傷と呼ばれるこのタイプの網膜障害は、照射強度と照射時間との間に相反則が成立すること、効果は加重的であることが特徴である。サルなど各種動物眼で照射後10数時間もしくはそれ以上経過して発生するが、程度は組織学的検索ではじめて検出される微細な病変から検眼鏡的にも認識可能な場合までさまざま、照射光量に依存して可逆的もしくは非可逆的である。また、黄斑部が標的になりやすい⁴⁴⁾⁴⁵⁾。近紫外領域から可視光領域まで自然光源もしくは人工光源で発生する。可視光では短波長領域の効果がとりわけ大きい。事実、サル眼では青錐体視細胞の機能障害と形態変化（細胞脱落）がその他の錐体視細胞（緑錐体視細胞、赤錐体視細胞）よりも顕著で、青錐体反応の選択的障害を作成することも可能である⁴⁶⁾⁴⁷⁾。

以上のような実験的知識の集積に呼応して、光化学的網膜損傷に対する臨床的関心がとみに増してきた。

最近の倒像検眼鏡や手術用顕微鏡で使用される照射光量は、ときに動物眼で網膜障害を起こす程度に近いことがある⁴⁸⁾。光照射の影響とみなされる黄斑部病変の臨床事例報告がある。さらに、成因不明の黄斑部疾患(たとえば老人性黄斑部変性症)と長期光照射との因果関係を想定する作業仮説の提案もある⁴⁴⁾。

これまでの臨床報告事例は、いずれも検眼鏡検査もしくは蛍光眼底造影検査で検出された黄斑部病変である。しかし、動物眼での実験成績から類推すればサブクリニカルまたはそれに近い変化が発生する余地がある。そのような事例として、Kitaharaらの報告がある。心理学者(26歳男性)が視覚研究の被検者として強い青色光照射をくりかえし受けたあと、残像(中心暗点)、第3色盲様症状、青錐体機能低下を長期間示した症例である⁴⁹⁾。われわれは、同様の現象が一過性だが白色光照射により発生した事例を経験した。この症例は、自覚症状はなく慣用の臨床検査所見にも異常はみられなかったが、精密な心理物理学的研究により、主として青錐体機能の軽度だが意味ある異常が判明したものである。この事例の検証結果について記述する。

1. 症例

著者自身(50歳男性)である。軽度の近視(矯正視力は正常)以外に、過去には、眼底検査、視野検査など慣用の臨床検査およびさまざまな心理物理学的研究(錐体および杆体分光視感度、中心窩錐体暗順応など)で左右眼とも健康であった。1987年夏40日の間に16日にわたり錐体視色素動態研究の被検者として光照射を受けた。retinal densitometryの目的で錐体視色素の退色のために、キセノンアーク(500watt)を光源とするさまざまな強度の白色光(大きさ5°)が左眼の中心窩にマックスウェル視で照射された。強度の最高は5.9 log photopic troland(網膜照射度単位)、照射時間180~600秒、その間照射視野中央の固視を維持した。

1回の測定は、退色光照射中およびその後の10~15分間暗所における錐体視色素測定から構成された。1日に4~8回の測定を適当な間隔をおいてくりかえした。16日にわたる合計88回の測定中に左眼の中心窩が受けた照射量の総計は、23 log photopic troland secondであった。研究期間中および終了後に、残像の持続など自覚症状の発生は皆無で、慣用の臨床検査においても異常所見は認められなかった。心理物理学的研究の精密測定を行なうと、以下のような変化がみられた。

2. 方法

150watt キセノン・アークランプを光源とした2系列マックスウェル視光学系を使用して、テスト光刺激および背景視野が提示された。それぞれの視野の大きさはフィールドストップにより、波長は干渉フィルタ(東芝, ±10nm)により、提示時間は電磁シャッターにより、強度は中性楔フィルタおよび中性フィルタにより、それぞれ適宜変換された。光強度は、視感測光にて明所視網膜照射度単位(photopic troland)で表示され、放射測光にて光子単位(photon/sec/deg²)で表示された。被検者の両眼は十分に散瞳され、歯がXYZ調整装置付 bite barにより固定され、テスト光刺激および背景光が瞳孔中央に結像するように、その位置が調整された。以下の測定は、症例がretinal densitometry実験による光照射(以下、「光照射」という)を左眼に受けたあと1週後から経時的に行われた。

3. 白色背景光における中心窩分光視感度

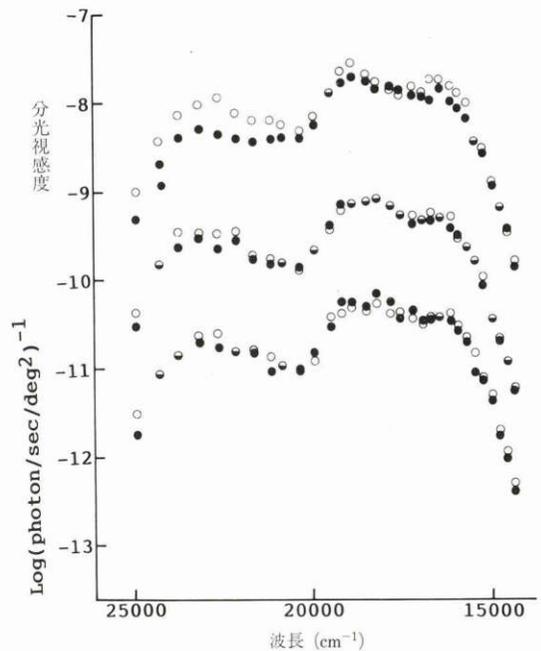


図12 白色背景光における中心窩分光視感度。症例がretinal densitometerによる錐体視色素研究のために左眼の中心窩に強い白色退色光をくりかえし受けたあと1, 7, 12週後に測定。横軸: テスト光の波数 (cm⁻¹)。縦軸: 視感度 [単位: (photon/sec/deg²)⁻¹の対数]。最上段の資料(1週後)のみ原位置、他は資料の混乱を避けるために縦軸を下方に1.0 log unit ずつ平行移動。白丸: 右眼; 黒丸: 左眼。上から1, 7, 12週。

白色背景光(円形, 大きさ: 8°; 強度: 1,000 photopic troland)の中央に単色テスト刺激光(大きさ: 1°; 波長400~700nm 可変; 持続200msec; 毎秒1回)が提示され, 調整法により視覚閾値が測定された。このような手続きにより左眼「光照射」1週, 7週, 12週後に得られた左右眼それぞれの分光視感度を図12に示す。右眼の分光視感度はいつも, およそ450nm, 530nm, 610nmに極大をもつ3峰性の曲線で構成されている。このような特性は当該の測定条件で得られるそれに一致し⁴⁹⁾, それぞれ青, 緑, 赤錐体機構を反映するとみなされる。一方, 左眼の分光視感度は右眼と比較すると, その波長特性は同じであるが, 絶対値がわずかだが低い。その程度は「光照射」後1週で最も顕著で, スペクトル全般の平均感度差は $0.110 \pm 0.034 \log \text{ unit}$ (N=30)であった。この差異は各波長域に一樣でもランダムでもなくて, 短波長領域(400~480nm)に集中し $0.4 \log \text{ unit}$ にも及ぶことが注

目された。経時的には, このような左右眼の差異はしだいに減少して, 4ヵ月後には消失した。

左眼の分光視感度の低下は短波長領域で顕著であるから, 青錐体機構の一過性障害とみなされる。このことを確認するためには, 青錐体機構の分光視感度を取り出して調べるのが大切であるから, 次の測定を行った。

4. 黄色背景光における中心窩分光視感度

黄色背景光(主波長: 570nm; 大きさ: 8°; 強度: 4.0 log photopic troland)に順応した状態で, 上記と同様のテスト光(400~550nm)で中心窩における分光視感度を「光照射」1ヵ月後に測定した。図13に結果を示す。右眼ではおよそ450nmに極大をもつ1峰性分光視感度がみられ, Stilesの青錐体機構(π_3 メカニズム)に一致する応答特性であった²²⁾。問題の左眼での測定値は, 右眼と同様の青錐体機構分光視感度を示した。が, 短波長領域で曲線がやや平坦で, 右眼との間に絶対値の差異が認められた。すなわち, およそ $0.1 \log \text{ unit}$ だけ右眼より低下していた(この差異が同時期に測定された白色背景光における分光視感度の絶対値の左右差にはほぼ一致したことは, 閾値応答基準の変化などに由来するものではないことを支持する)。

これらの所見から, 左眼中心窩にみられた短波長領域の一過性分光視感度低下は, 青錐体視色素を含む青錐体視細胞もしくはその出力系としての青錐体機構を主体とする可逆的光化学的損傷と判断される。この説明が妥当であれば, 「光照射」をまったく受けなかった周辺部の機能には変化はないことが期待された。

5. 黄色背景光における周辺部分光視感度

上記と同様の明るい黄色背景光のもとで, 分光視感度を耳側10°で「光照射」2週後に測定した。結果を図13に示す。分光視感度はおよそ450nmに極大をもち, 中心窩と同様に, Stilesの青錐体機構に一致する応答特性を示した²²⁾。注目に値するのは, 左右眼の間に分光視感度特性だけでなく, 絶対値にも測定誤差範囲を越える差異はみられないことである。この所見は, 「光照射」は左眼の中心窩に限られていたから, 周辺部は光化学的網膜損傷を受けなかったであろうとする期待を満足する。

しかしながら, 青錐体視細胞もしくはその反応系の光化学的障害とみなす前に検討を必要とするのは, 視細胞よりも手前にある光吸収の場として2つの組織,

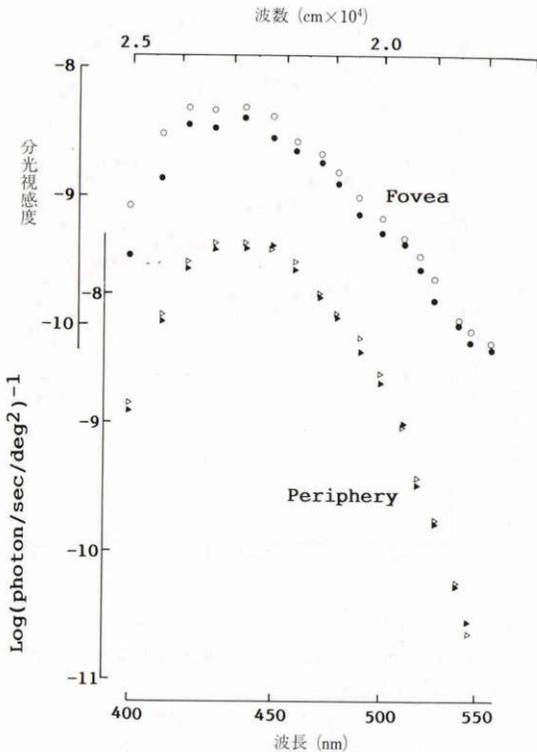


図13 黄色背景光における中心窩および耳側10°の分光視感度。白丸: 右眼中心窩; 黒丸: 左眼中心窩; 白三角: 右眼周辺部; 黒三角: 左眼周辺部。感度の単位は $\log (\text{photon/sec/deg}^2)^{-1}$ 。

すなわち透光体（主として水晶体）と黄斑色素による光吸収の問題であった。いずれも短波長光を強く吸収するから、どちらか（もしくは両者）の光学濃度に左右眼で差異があれば（具体的には、もともと左眼の光学濃度が右眼よりも大であれば、あるいは右眼のそれが左眼よりも小であれば）、しかもその程度が分光視感度の差異に相当するものであれば、光化学的網膜損傷ではなくて、視細胞より手前の色素の短波長優位光吸収効果を表現すると解釈するのが妥当であろう。これらの要因のなかで、透光体の光吸収効果は中心窩網膜の分光視感度にも周辺部網膜のそれにも等しくかわるであろうから、周辺部網膜の分光視感度に左右差がないという上記所見からこの要因は除去できるであろう。また、透光体色素や黄斑色素の光学濃度が一過性に变化することもないであろう。しかし、念のために以下のように検討してみた。

6. 黄斑色素

黄斑色素（キサントフィル色素）の光学濃度の測定には光学的方法もあるが、精密測定のためには心理物理学的方法が好んで使用される²²⁾⁵⁰⁾。青錐体機構の分光視感度特性は中心窩と周辺部で同じであると仮定すると、それぞれの測定値を長波長領域で基準化した場合、短波長領域における相対的感度差から類推できる。このような方法で算定された問題症例の黄斑色素を図14に示す。分光吸収特性および光学濃度に左右差を想定させる所見はみられない。分光吸収特性は平均的観測者(欧米人)のそれによく一致して、およそ460nmに吸収極大をもつ特異な曲線を示す。この症例の場合、極大光学濃度はおよそ0.8である(この値は、欧米人での測定値と比較するとやや高めであるが⁵⁰⁾、日本人として標準的かどうかは資料が乏しいので不明である)。なお、問題症例の黄斑色素は、同様の方法により18年

前にも測定されているが、その場合にも左右眼の光学濃度の間に差異はなく、極大値は0.75~0.85であった。黄斑色素の濃度は経年的変化を受けないことを示唆する。以上の所見から、左眼の黄斑色素が濃いために短波長領域の分光視感度の相対的低下がみられた、という説明は却下される。

7. 暗所視分光視感度

透光体における分光吸収の非観血的定量には、暗所視分光視感度とロドプシンの分光吸収とを比較すればよい¹⁶⁾²²⁾。そこで、暗所視分光視感度を field sensitiv-

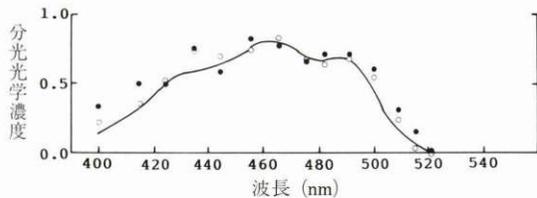


図14 図13の資料から算定された黄斑色素の分光光学濃度特性。白丸：右眼；黒丸：左眼。実線は、Wyszecki らの資料²²⁾にもとづいて、極大濃度0.8とした場合の正常者標準特性を示す。

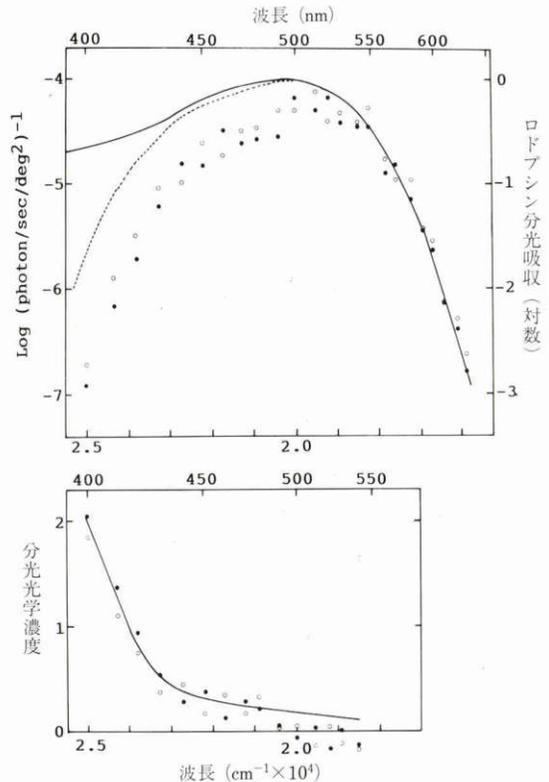


図15 上段は、暗所視分光視感度。耳側10°周辺網膜で field sensitivity method で測定。縦軸（左側）：視感度 [単位は $\log (\text{photons}/\text{sec}/\text{deg}^2)^{-1}$] を表示。白丸：右眼；黒丸：左眼。破線：C.I.E. 標準観測者の暗所視分光視感度²²⁾ (光量子単位に変換して表示)。実線：Dartnall のノモグラム色素²¹⁾ ($\lambda_{\text{max}} = 493\text{nm}$)にしたがって描いたヒト・ロドプシンの分光吸収(スケールは縦軸右側に対数表示)。下段は、上段資料から算定された眼球透光体の分光光学濃度。白丸：右眼；黒丸：左眼。実線は文献資料¹⁶⁾²¹⁾から算出された50歳正常眼(ただし、欧米人)の標準的な透光体分光光学濃度を示す。

ity method で測定した。十分に暗順応したあと、網膜耳側10°において青緑テスト光(1°, 500nm, 200msec)に対する絶対閾値を測定した。次に、テスト光の強度を絶対閾値よりも10倍だけ suprathreshold level に固定して網膜耳側10°に提示し、背景光(大きさ8°; 波長400~700nm 可変, 持続)の強度を調整してこのテスト光が閾値になる背景光強度を各波長で求めた。図15に結果を示す。このようにして求めた暗所視分光視感度測定値には、左右眼で差異はみられない。長波長領域においてはCIE 暗所視分光視感度およびヒトのロドプシンの分光吸収係数(Dartnallのノモグラム色素²²⁾, $\lambda_{max}=493\text{nm}$, 極大値で基準化)に一致する。が、短波長領域ではロドプシンの分光吸収だけでなくCIE 暗所視分光視感度からも系統的な偏りがみられる。問題症例がCIE 標準観測者(20~30歳)よりも高年齢(50歳)であるための透光体光吸収の増大を示唆する。暗所視分光視感度とロドプシン分光吸収との差は、透光体の分光吸収特性とみなされる。結果を図15の下段に示す。左右眼の分光吸収特性は50歳の平均的健康者(欧

米人資料)のそれに一致している¹⁶⁾²¹⁾。

8. 中心窩暗順応

左眼への「光照射」3カ月後に測定された結果を図16に示す。中心窩の視感度がすでにほぼ回復した時期である。左右眼の中心窩錐体暗順応には、感度回復速度および最終感度ともに差異はみられない。

9. 考按

ここに記述した症例は、以上の観察と検討から、約1カ月の間に断続的にかなり強い白色光が中心窩に照射された結果としての光化学的網膜損傷を表現するとみなしてよいであろう。青錐体機構(おそらく青錐体視細胞)が一過性でわずかではあるが障害を示したことは、視細胞のなかでこのタイプが光の影響を受けやすいことを示唆する。Sperlingら、Hamらによるサルの実験的観察⁴⁶⁾⁴⁷⁾やKitaharaらによるヒトの観察事例⁴⁹⁾に一致する。Kitaharaらの症例は強い青色光が約1週間にわたって断続的に照射されたもので、合計光照射量は上述の症例に近似する。年余にわたって濃厚な残像(中心暗点)と第3色盲様色覚異常を示したのに対し、上述の症例が自覚症状もなく一過性であったことは注目してよいであろう。照射光にしめる短波長光の割合のほか(Kitaharaらの症例のほうがより多量の青-青緑光が照射された⁴⁹⁾)、透光体光学濃度の加齢変化(Kitaharaらの症例が26歳、この報告の症例が50歳)、あるいは黄斑色素の光学濃度の個人差のために網膜光照射量の実効値に差異があったのかもしれない。いずれにしても、これらの事例が1回に受けた4~6 log photopic troland(5~10分間)という光照射強度は、熱による網膜損傷閾値よりもかなり低く、はなはだしく非日常的な光ではないことは注目に値する。

著者が常用する倒像検眼鏡や手術顕微鏡を視感測光すると、6.5~7.0 log photopic troland 程度の照射度がある。これを60秒間照射すればヒトの錐体視色素(および杆体視色素)を99%以上退色させるのに充分である²⁶⁾(固視移動、眼球運動、瞬目などが伴うから、理論値よりも小さいであろう)。ここに記述したような現象は、同様の心理物理学的測定を行えば、想像以上にしばしば発生しているのが判明するかもしれない。ヒトの長い光環境生活において、明るく色彩豊かな人工照明の発達した現代において、上記のような事象が無自覚のうちにも蓄積すれば、錐体視細胞(とくに青錐体視細胞およびその反応系)には、このましく

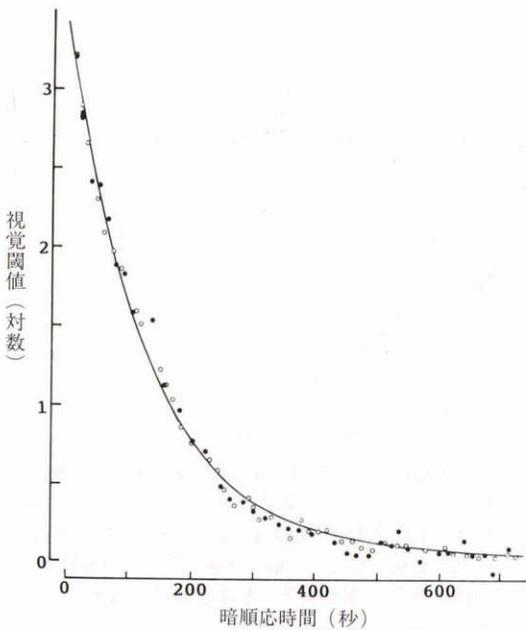


図16 中心窩錐体暗順応。退色光: 白色6.0log photopic troland, 60秒; テスト光波長: 530nm, 横軸: 退色光を消したあとの暗所における時間(秒)。縦軸: テスト光閾値(相対対数)。白丸: 右眼; 黒丸: 左眼。縦軸方向に測定値の移動はしていない。実線は時定数132秒の指数関数曲線。

ない影響が発生する可能性を除外するのは困難である。

10. 小括

著者の左眼中心窩は、視覚研究のために約1カ月の間かなりの強度の白色可視光がくりかえし照射された。自覚症状はなく慣用の検査所見にも異常はなかった。だが、念のために心理物理学的に中心窩明所視分光視感度を調べると、左眼は光照射を受けなかった右眼と比較してわずかだが短波長領域で感度の低下を示した。低下は光照射1週後で認められ、しだいに改善して4カ月後には正常化した。詳しい心理物理学的検索により、一過性感度低下は青錐体視細胞の光化学的損傷とみなされた。強い可視光照射により、慣用の検査では異常がなくても、とくに青錐体視細胞の光化学的損傷が発生する可能性がある。

VI 結 語

黄斑部疾患の基礎的および臨床的理解を深めるために、黄斑部に関係の深い錐体視色素の測定と臨床応用を中心研究課題として、視覚心理物理学の知識と方法を応用した。錐体視色素の臨床的測定にはさまざまな制約があるが、いくつかのあたらしい資料と考察が得られた。

視覚心理物理学は、黄斑部疾患における視機能病態の把握や臨床検査所見を理解するための基礎となる資料を提供する。ここで取りあげた事項以外にも、網膜内神経機能や視神経機能に関する心理物理学的研究を進める余地があろう。今後とも、このような方法の活用によって、黄斑部疾患の臨床病態の理解が促進することであろう。しかしながら、このようなアプローチから得られる成果は、疾病研究のための有力な手がかりを提供するものではあるが、疾病の成因や治療に直接結びつく知識を提供してくれることはすくない。あたらしい細胞生物学、細胞生化学、分子遺伝学などの知識と方法の導入によって、さまざまな黄斑部疾患の成因や病態、さらには予防や治療に対する解答が提供されることを期待したい。

第92回日本眼科学会総会において宿題報告の機会を与えられた日本眼科学会・役員、評議員各位、総会長・米村大蔵教授、座長・松井瑞夫教授に感謝します。視覚心理物理学入門時代から今日までの20年間にわたり御指導と御援助をいただいていた米國ミシガン大学 Mathew Alpern 教授に感

謝します。retinal densitometry に関する仕事は Alpern 教授との共同になるもので、さらに検討を進める予定であります。「青錐体視細胞機構の光化学的損傷」に関する研究は、東京慈恵会医科大学眼科学教室(松崎 浩教授)の北原健二助教授、環 龍太郎講師、野地 潤講師らとの共同研究で、詳細は別に報告予定であります。臨床資料の収集は、鹿児島大学医学部眼科学教室・永迫文代講師、伊佐敷 誠講師、中嶋康幸助手の協力によるものであります。

本研究は、文部省科学研究費(一般研究 B, 課題番号 61480367)、厚生省特定疾患調査研究費(網膜脈絡膜萎縮症調査研究班: 班長, 中島 章教授)、および鹿児島県難病調査研究費の補助により行われた。

文 献

- 1) Octopus Visual Field Atlas. 2 ed, Switzerland, Interzeag AG, 1978.
- 2) **Katz J, Sommer A:** Asymmetry and variation in the normal hill of vision. Arch Ophthalmol 104: 65—68, 1986.
- 3) **Millodot M, Lamont A:** A peripheral visual acuity in the vertical plane. Vision Res 14: 1497—1498, 1974.
- 4) **Skrandies W:** Human contrast sensitivity: regional retinal differences. Human Neurobiol 4: 97—99, 1985.
- 5) **Skrandies W:** Critical flicker fusion and double flash discrimination in different parts of visual field. Int J Neurosci 25: 225—231, 1985.
- 6) 宮川典子, 安間哲文, 山崎 享: 視野の時間特性の臨床評価. (2) 網膜の不均一性. 日眼 90: 1044—1048, 1986.
- 7) **Skrandies W, Baier M:** Standing potential of the human eye reflects differences between upper and lower retinal areas. Vision Res 26: 579—581, 1986.
- 8) **Adachi-Usami E, Lehman D:** Monocular and binocular evoked average potential field topography: Upper and lower hemiretinal stimuli. Exp Brain Res 50: 341—346, 1983.
- 9) **østerberg G:** Topography of the layer of rods and cones in the human retina. Acta Ophthalmol Suppl 6: 1—102, 1935.
- 10) **Curico CA, Sloan KR, Packer O, et al:** Distribution of cones in human and monkey retina: Individual variability and radial asymmetry. Science 236: 579—582, 1987.
- 11) **Aulhorn E, Harms H:** Visual perimetry, in Jameson D, Hurvich LM (eds): Visual Psychophysics, Handbook of Sensory Physiology, VIII/4. New York, Springer-Verlag, 102—145,

- 1972.
- 12) **Weale RA**: A Biography of the Eye. Development, Growth, Age. London, HK Lewis, 183—295, 1982.
 - 13) 市川 宏: 老化と眼の機能. 臨眼 35: 9—26, 1981.
 - 14) **Jaffe GL, Alvarado JA, Juster RP**: Age-related changes of the normal visual field. Arch Ophthalmol 104: 1021—1025, 1986.
 - 15) 馬場裕幸: 正常者におけるゴールドマン視野の定量に及ぼす諸因子の検討. 日眼 90: 970—974, 1986.
 - 16) **Werner JS**: Development of scotopic sensitivity and the absorption spectrum of the human ocular media. J Opt Soc Amer 72: 247—258, 1982.
 - 17) **Ordy JM, Brizee KR, Hansche J**: Visual acuity and foveal cone density in the retina of the aged rhesus monkey. Neurobiol Aging 1: 133—140, 1981.
 - 18) **Garter S**, et al: Aging and degeneration of the human macula. I. Outer nuclear layer and photoreceptors. Brit J Ophthalmol 65: 23—28, 1981.
 - 19) **Keunen JE, van Norren D, van Meel GL**: Density of foveal cone pigments at older age. Invest Ophthalmol Vis Sci 28: 985—991, 1987.
 - 20) **LeGrand Y**: Light, Colour and Vision. London, Chapman & Hall, 107—108, 1968.
 - 21) **van Norren D, Vos JJ**: Spectral transmission of the human ocular media. Vision Res 14: 1237—1244, 1976.
 - 22) **Wyszecki G, Stiles WS**: Colour Science: Concepts and Methods, Quantitative Data and Formulas. New York, John Wiley & Sons, 121—122, 280, 582—587, 1967.
 - 23) **Rushton WAH**: Visual pigments in man, in Dartnall HJA (ed): Photochemistry, Handbook of Sensory Physiology VII/1. Berlin, Springer-Verlag, 364—394, 1972.
 - 24) **Weale RA**: Photo-sensitive reactions in foveal and cone-monochromatic observers. Optica Acta 6: 158—174, 1959.
 - 25) 大庭紀雄: 光覚・暗順応検査, 大庭紀雄編, 遺伝性眼底疾患. 東京, 金原出版, 57—67, 1988.
 - 26) **Alpern M, Maaseidvaag F, Ohba N**: The kinetics of cone visual pigment in man. Vision Res 11: 539—549, 1971.
 - 27) **Alpern M, Pugh EN Jr**: The density and photosensitivity of human rhodopsin. J Physiol 237: 341—370, 1974.
 - 28) **Dowling JE, Wald G**: The chemistry of visual adaptation in the rat. Nature 188: 114—116, 1960.
 - 29) **Hollins M, Alpern M**: Dark adaptation and visual pigment regeneration in human cones. J Gen Physiol 62: 430—447, 1973.
 - 30) **Alpern M, Holland M, Ohba N**: Bleaching rhodopsin signals in essential nightblindness. J Physiol 221: 457—476, 1972.
 - 31) **Miller SS**: Psychophysical estimates of visual pigment densities in red-green dichromats. J Physiol 223: 89—107, 1972.
 - 32) **Smith VC, Pokorney J**: Psychophysical estimates of optical density in human cones. Vision Res 13: 1199—1202, 1973.
 - 33) **Young RSL, Fishman GA**: Color matches of patients with retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci 19: 967—972, 1980.
 - 34) 北原健二, 環 龍太郎, 野地 潤他: 中心性漿液性脈絡網膜症の視機能—Rayleigh 均等について, 日眼 88: 1364—1368, 1984.
 - 35) 北原健二, 環 龍太郎, 北原 博: Rayleigh 均等よりみた中心性脈絡網膜症の経過観察. あたらしい眼科 1: 250—252, 1984.
 - 36) **Naka KI, Rushton WAH**: An attempt to analyse colour reception by electrophysiology. J Physiol 185: 556—586, 1966.
 - 37) **Smith VC, Pokorney J**: Variability of color mixture data. I. Interobserver variability in the unit coordinate. Vision Res 16: 1087—1094, 1976.
 - 38) **Schmidt I**: Some problems related to testing color vision with the Nagel anomaloscope. J Opt Soc Amer 45: 514—522, 1955.
 - 39) **Alpern M**: Lack of uniformity in colour matching. J Physiol 288: 85—105, 1979.
 - 40) **Pokorney J, Smith VC**: Effect of field size on red-green color mixture equations. J Opt Soc Amer 66: 705—715, 1976.
 - 41) **Aaberg TM, Machmer R**: Retinal detachment, in Garner A, Klintworth GK (eds): Pathobiology of Ocular Disease. New York, Marcel Dekker, Part B, 1351—1381, 1982.
 - 42) **Ripps H, Brin KP, Weale RA**: Rhodopsin and visual threshold in retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci 17: 735—745, 1978.
 - 43) **Perlman I, Auerbach E**: The relationship between visual sensitivity and rhodopsin density in retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol

- Vis Sci 20 : 758—765, 1981.
- 44) **Weiter J** : Phototoxic changes in the retina, in Miller D (ed): Clinical Light Damage to the Eye. New York, Springer-Verlag, 79—125, 1987.
- 45) 小澤哲磨 : 一般光源の眼に及ぼす影響. 眼科 24 : 723—729, 1983.
- 46) **Sperling HG** : Spectral sensitivity, intense spectral light studies and the color receptor mosaic of primates. Vision Res 26 : 1557—1571, 1986.
- 47) **Ham WT, Mueller HA, Sliney DH** : Retinal sensitivity to damage from short wavelength light. Science 260 : 153—155, 1976.
- 48) **Calkins JL, Hochmeimer BF** : Retinal light exposure from ophthalmoscopes, slit lamps, and overhead surgical lamps. Invest Ophthalmol Vis Sci 19 : 1009—1015, 1980.
- 49) **Kitahara K, Tamaki R, Hibino H, et al** : A case of blue-yellow defect induced by intense blue light, in Verriest G (ed): Colour Vision Deficiencies. Dordrecht, Martinus Nijhoff/Dr W. Junk Publ, 21—29, 1987.
- 50) **Bone RA, Sparrock JMB** : Comparisons of macular pigment densities in human eyes. Vision Res 11 : 1057—1064, 1971.
-