

特 別 講 演(Ⅱ)

視神経障害

—その実験モデルと臨床像—

松 崎 浩 (東京慈恵会医科大学眼科学教室)

Optic Nerve Disorders

—The Experimental Models and The Clinical Findings—

Hiroshi Matsuzaki

Department of Ophthalmology, The Jikei University School of Medicine

要 約

カエルの視神経を切断しても再生させることができ、再生過程の早期に Tubulin の遺伝子が発現し、初期反応として注目される。哺乳動物の視神経は網膜に比し虚血に対し生化学的に脆弱性がある。視神経に脱髄性病巣を実験的に作ることは出来るが人体内の球後視神経炎 (RBN) 発生機序は不明である。虚血性視神経症 (ION) は細胞内浮腫に血管原性浮腫が加わったもので、視神経内の毛細管レベルの障害でも起りうるから臨床的にはもっと広義にとらえる必要がある。視神経管骨折が原因とされてきた外傷性視神経管内視神経損傷 (TON) は介達性外力の反衝作用による実質内の血管原性浮腫が主たる原因と考えられる。ヒトの視神経疾患の pattern reversal VEP の結果、ION、TON は RBN に比して振幅は小さい傾向がみられ潜時の延長は視機能の回復とともに短くなる。色覚異常は赤緑障害に限定されるものではなく、全波長領域の低下とくに青錐体系の低下が著しい。視神経疾患の視野障害は RBN では中心暗点が最も多く、ION では下半盲、TON では上半盲の比率が高い。視力の予後については RBN は多発性硬化症が含まれるので視力回復度はさまざまであり、ION は浮腫を伴う初期には改善しうるが視力回復はあまりよくない。TON は早期に積極的薬物療法を行うと視力上昇率は大きい。(日眼 91:27—56, 1987)

キーワード：視神経再生、視神経疾患モデル、VEP、色覚、視神経疾患予後

Abstract

The optic nerves in mammals do not regenerate, however, the optic nerves in bullfrogs (*Rana catesbeiana*) were able to regenerate even though the nerve was transected. Prior to this regenerating process, a rapid and transient increase of tubulin messenger RNA was observed in the retina. This initial response of retinal ganglion cells to axotomy was very interesting as tubulin itself is related to nerve proliferation and regeneration. Uric acid is thought to be an indicator of superoxide production in the condition of ischemia. In animal experiments on ischemia, uric acid showed significant increases in the optic nerve, but did not change in the retina. The optic nerve in mammals is considered to be more susceptible to ischemia than the retina. Therefore, the difficulty in optic nerve regeneration was suspected. Demyelination of the optic nerve can be produced experimentally, but the etiology of human retrobulbar neuritis (RBN) is still obscure. Ischemic optic neuropathy (ION) was caused by

別刷請求先：105 東京都港区西新橋 3—19—18 東京慈恵会医科大学眼科学教室 松崎 浩(昭和62年10月20日受付)

Reprint requests to: Hiroshi Matsuzaki, M.D. Dept. of Ophthalmol., Jikei Univ. School of Med.

3-19-18 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

(Accepted October 20, 1987)

cytotoxic edema in combination with vasogenic edema and involving capillary damage in the optic nerve. Therefore, this disorder should be considered to be a problem with various clinical signs and symptoms. Traumatic optic neuropathy (TON) has been thought to be caused by optic canal fracture. However, the main cause of TON must be the interstitial vasogenic edema in the intracanalicular portion of the optic nerve due to contre-coup mechanisms by the indirect force. Pattern reversal VEP in human optic neuropathy revealed that both the ION and TON groups indicated a low amplitude of VEP compared with the RBN group. The RBN group showed a tendency towards prolonged latency on VEP. The spectral sensitivities in optic nerve diseases were measured in order to examine the opponent color processing. Although the spectral sensitivities for both the blue cone system and for the red and green cone system were decreased, blue cone system was much more vulnerable in most optic nerve diseases. With the visual field defects in optic neuropathy, central scotoma was most frequent in RBN, and ION and TON showed quite high incidences of lower and upper defects respectively. Since RBN included multiple sclerosis, prognosis of visual acuity for patients with RBN showed a wide variation. Recovery from ION in the early stage was possible when the lesion was limited to the secondary edematous area. However, prognosis was quite poor in the later stages. TON showed quite good response in the early stages to therapy using steroids and hyperosmotic agents obtaining excellent recovery of visual acuity. The steroid therapy was the main choice for optic nerve disorders. Initial dose was quite high but the dosage was decreased rapidly with the total dose amounting to between 1,500 and 3,000mg. This treatment is not recommended as long term therapy. Optic neuropathy, especially TON, showed various recovery time courses for visual acuity. Therefore, it is necessary to have at least a one year follow up program. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 27—56, 1988)

Key words: optic nerve regeneration, experimental optic neuropathy, VEP, spectral sensitivity, prognosis of optic neuropathy

目 次

I. 緒 言

II. 視神経に対する生化学的実験

1. 視神経切断後の視神経再生実験
2. 視神経再生時に発現する遺伝子
3. 視神経虚血時における生化学的反応：両側総頸動脈および椎骨動脈遮断による視神経および網膜について

III. 視神経疾患実験モデル

1. Lysophosphatidylcholine(LPC)注入による脱髄疾患
2. 視神経鞘剥離による虚血性視神経症
3. 介達性外力による視神経損傷

IV. 視神経障害臨床像の軌跡

V. 視神経疾患の視覚誘発脳波

VI. 視神経疾患の色覚異常

VII. 視神経疾患と視野、視力

1. 視神経疾患の視野変状：とくに外傷性視神経損傷発生の解剖学的特性
2. 視神経疾患の視力推移

VIII. 視神経疾患の治療

I 緒 言

視神経疾患の病態解明のための生化学的研究としては従来、軸索輸送を中心として多くの報告があり^{1)~10)}、なお検索がつづけられている。

今回は視神経再生実験および虚血時の対応について生化学的、組織学的性状の観察を試みた。また視神経疾患のモデルとしてはこれまで視神経の牽引、結紮、主幹動脈の遮断、実験的アレルギー性視神経炎の病理学的検索などがあるが²¹⁾²⁵⁾²⁶⁾⁶²⁾、今回は、脱髄性視神経疾患、虚血性視神経症、外傷性視神経損傷の実験モデルを作製した。

視神経疾患の臨床像として、VEP、色覚、視野、視力および治療について観察を行った。

II 視神経に対する生化学的実験

視神経再生についてはCajal以来、多くの研究者によって取り組まれているが、その詳細は未だ明らかになっていない。現在、哺乳類の中樞神経系では切断された軸索は再生しないとされているのに対して、変温動物では再生することが知られている¹²⁾。高坂ら¹³⁾は

再生可能な実験材料として金魚を使用し、その視神経を切断したのちの網膜内での生化学的変化を検討することによって、神経再生機序を追求している。今回、我々は実験材料としてウシガエルの視神経を用い、中枢神経系である視神経が再生するかどうか検討し、さらにこの時の網膜内での生化学的変化を遺伝子レベルで検索した。

1. 視神経再生モデルの作製

1) 実験動物および実験方法

実験材料に使用したウシガエル (*Rana catesbeiana*) は体重250~300gで、tricane methanesulfonate (MS-222) で麻酔し、眼窩縁に沿って約1cm 皮膚切開を行い、十分に止血を行ったのち、筋組織に包まれている眼窩内の視神経を出血に注意しながら周囲より鈍的に剝離し、視神経のみを露出させた。さらに、伴走している血管を確認し、これを損傷することなく視神経から剝離し、スプリング剪刀で視神経だけを球後約3mm の部位で切断した。以上の処置後、室温にて3カ月間飼育した。

2) 視神経切断後の軸索輸送の確認

視神経を切断して3カ月後に $[^3\text{H}]\text{leucine}$ 10 μCi を硝子体腔に注入し、1週間飼育の後に視神経、視索、視蓋部をそれぞれ個々に摘出した。摘出した組織は PROTOSOL[®] を1ml 加え、40℃で24時間 incubate して可溶化した。可溶化後は液体シンチレーションカウンタによって放射活性が測定された。

3) 結果および考按

図1は切断して3カ月後の視神経縦断面 hematoxylin-eosin (H-E) 染色である。右方向が眼球側、左方向が視蓋部側で、矢印は切断部位を示す。切

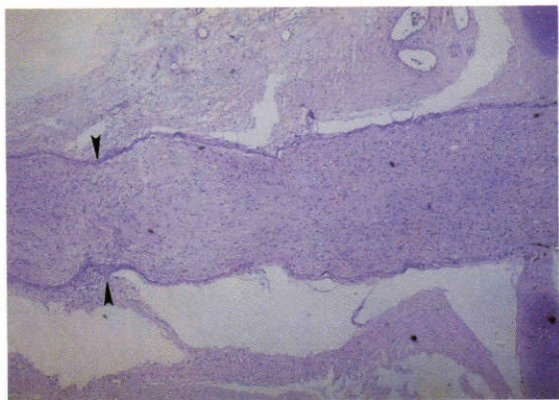


図1 視神経再生組織像(ウシガエル)。矢印：切断部位

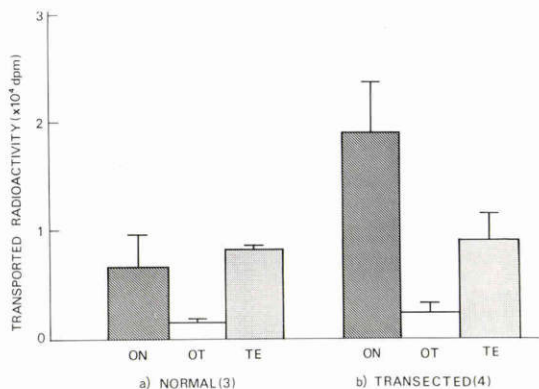


図2 $[^3\text{H}]\text{leucine}$ を利用した放射活性。視蓋部に左側は無処置のコントロールと同程度の放射活性が認められる。

断部は神経線維の乱れがみられるが、これより中枢側および末梢側の神経線維はいずれも健在である。

組織学的には神経線維の乱れのほか、空胞変性、一部間葉系細胞の浸出が認められるが、以上の結果より、切断した視神経は形態学的に再生していると推測されるが、はたして組織的のみならず機能的にも回復を示しているかどうか。これを検討するためにつぎの実験を行った。

神経細胞にアイソトープラベルのアミノ酸を投与すると、このアミノ酸は細胞体で合成される蛋白に取り込まれ、軸索輸送により神経終末まで運ばれることが知られている。これを利用して、 $[^3\text{H}]\text{leucine}$ を硝子体腔に注入し、網膜神経節細胞の神経終末である視蓋部の放射活性を測定することによって、軸索輸送が回復しているかどうか検討した。図2a)が無処置のカエル

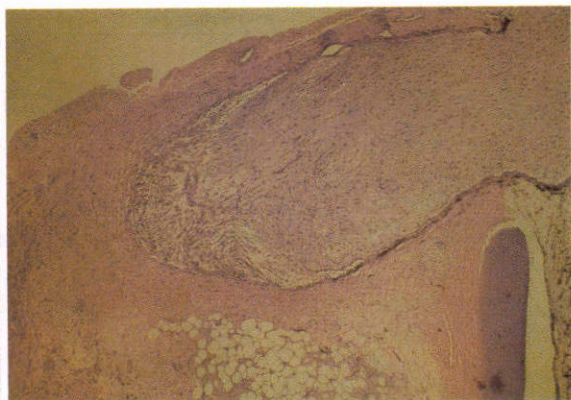


図3 視神経切断時の出血後 fibrosis を生じ、視神経再生が阻害された例

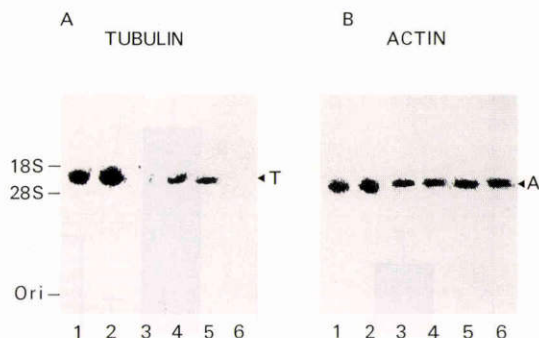


図4 視神経再生時の actin, tubulin の遺伝子発現。
tubulin は切断後1, 2時間をピークに強い発現が
みられる。

に [^3H]leucine を注入した場合で、視蓋部に10,000 dpm 近い放射活性が認められる。図2b)は視神経を切断して3ヵ月後のもので、やはり control と同程度の放射活性が認められる。このことは軸索輸送の回復を示すものであり^{153)~155)}、中枢神経系である視神経が再生することが形態学的ならびに機能的に証明されたといえる。再生を阻害する因子としては局所的出血凝固、局所的虚血、gliosis、結合組織増殖、逆行性変性などがあげられるが、図3に示すものはカエルの視神経切断時の出血後におこった fibrosis で、これだけでも視神経の再生は行われなくなってしまう。すなわち、これら再生を阻害する諸因子は生体の防御反応でもあるわけで、哺乳動物の視神経の再生には、なおかなりの困難な諸要素が存在していることは当然である。

2. 視神経再生時に発現する遺伝子

視神経再生時に視神経の細胞体である網膜神経節細胞ではどのような生化学的変化がおきているのか。

Northernblot 法を利用して遺伝子レベルで検索を試みた。

1) 実験材料および方法

カエルの視神経を前に述べた方法で切断して、1, 2, 4 時間後に網膜をすばやく採取する。採取した網膜に guanidine thiocyanate を加えホモジェナイズし、さらにこれを塩化セシウム上に重層し、20℃, 33,000rpm で15時間以上遠心すると RNA は遠心管の底に集まる¹⁵⁶⁾。この RNA はフェノール抽出、エタノール沈澱にて精製された。つぎに抽出した各時間の RNA 8 μg を1% formaldehyde agarose gel に添加し、50V で1時間電気泳動した。高濃度の塩存在下でゲル中の RNA を nitrocellulose 膜に移行させ、さらに加熱固定した。この nitrocellulose 膜に Amersham 社の Multiprime DNA labelling system によって ^{32}P 標識した tubulin DNA と actin DNA を加え、42℃で24時間保温することによって hybridization を行い、つぎに nitrocellulose 膜を洗浄した。DNA と RNA が互いに相補性を持っていた hybrid を形成すると洗浄しても標識した DNA は nitrocellulose 膜に留まり、autoradiography によりバンドとして検出される。

2) 結果および考察

以上のような操作の結果、actin の場合 mRNA の発現は認められるが、切断前と切断して4時間までの発現量に著明な変化は認められない。しかし tubulin の場合切断後1, 2時間をピークとして強い発現が認められた(図4)。actin, tubulin は共に細胞骨格であり、細胞の形を維持するばかりでなく、細胞小器官や小胞の輸送、細胞の分裂や運動、さらには細胞の分化にも深く関与している。特に神経細胞の分化については培

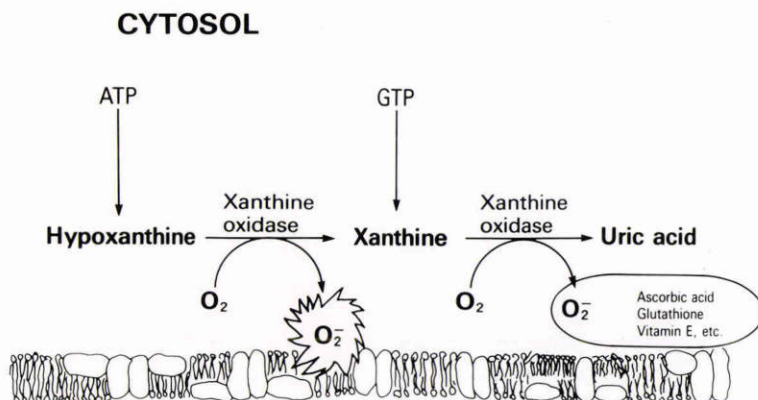


図5 虚血状態での尿酸生成、superoxide による組織障害、およびその防御機構として働く scavenger に関する模式図

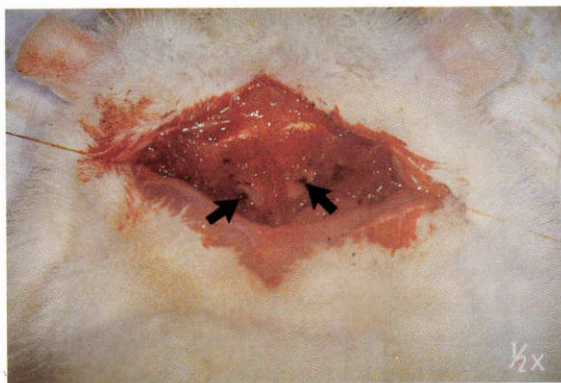


図6-1 ラットの両側椎骨動脈閉塞

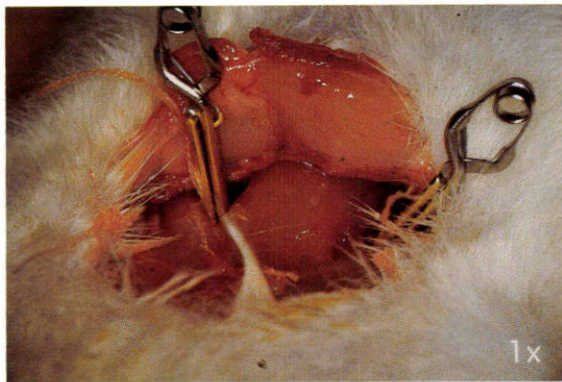


図6-2 同ラットの両側総頸動脈をクリップで遮断

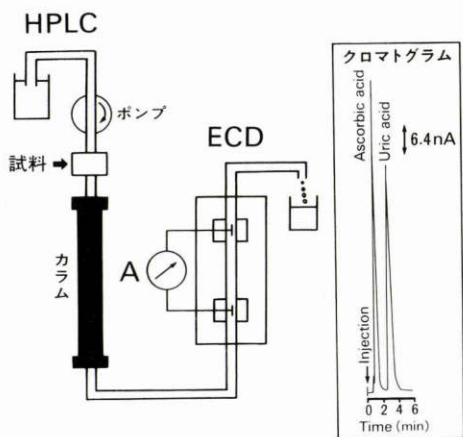


図7 組織中尿酸の高速液体クロマトグラフィー、電気化学的測定法による定量

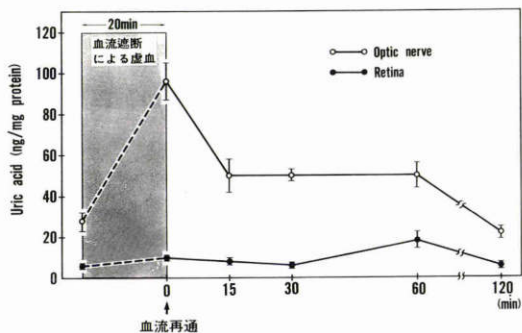


図8 血流遮断後および血流再開後の視神経ならびに網膜組織中尿酸値の変動

養交感神経ニューロンの突起成長を神経成長因子 (NGF) で刺激すると, actin, tubulin の新生がみられるという事実¹⁴⁾や微小管を特異的に破壊するコルヒチ

ンを投与すると神経突起の形成阻害や破壊がみられるという事実から^{157)~159)}も深い関わりが考えられる。したがって, 視神経の切断, 再生の過程において tubulin の遺伝子が早期に発現したことは再生開始の初期反応として意義があると思われる。

3. 視神経虚血時における生化学的反応：両側総頸および椎骨動脈遮断による視神経、網膜虚血実験

中枢神経は一般に虚血状態に弱いとされている。虚血がおこるとまず細胞内ミトコンドリアの機能が低下し, ATP の枯渇を生じ, 膜のポンプ機能障害や蛋白質合成機能の低下を生ずる。また細胞内の ATP から尿酸が産生される過程で過酸化物質 (superoxide) が生成される。これは組織障害性がつよく, 細胞膜機能や細胞内代謝の破綻や血管透過性の亢進をひきおこす。

McCord ら¹⁵⁾は虚血状態では図5に示すように, 細胞内で Hypoxanthine, Xanthine から尿酸が生成される反応が促進し, その結果過剰生成された superoxide が虚血性組織障害の進行の重要な一因となるという仮説を提案した。superoxide は生体膜リン脂質の不飽和脂肪酸を過酸化して膜機能を変化させ, その結果, 正常細胞代謝機能の破綻や血管透過性の亢進と浮腫が生じると考えられる。一方, 生体は過酸化物質に対する防御機構を有しており, アスコルビン酸やグルタチオン, ビタミン E といった一連の抗酸化物質や superoxide dismutase などの酵素がそれにあたるものと考えられている。共同研究者の入山, 鎌田¹⁶⁾はラットの網膜を完全に虚血状態にすると網膜組織中の尿酸値は徐々に上昇して一定となり, これに対し, アスコルビン酸は低下することから superoxide が生成され, アスコルビン酸が消費されることを実証している。今回我々は, ラット両側総頸・椎骨動脈閉塞モデルを使用して, 網

膜・視神経虚血時の superoxide の生成を反映すると考えられる組織中尿酸値の変動を検索した。

1) 実験動物および実験方法

動物モデルは Pulsinelli ら¹⁷⁾の方法を応用した。すなわち、Wister 系ラットを Pentobarbital sodium (Nembutal®)にて腹腔麻酔し、両側総頸動脈を露出、さらに頸部背側から環椎を露出し、alar foramina 直下を走行する両側椎骨動脈を電気焼灼し閉塞させた(図6-1)、つぎに杉田式脳動脈瘤用クリップにて両側総頸動脈血流を20分間遮断後(図6-2)再通させ、経時的に断頭、速やかに網膜・視神経を摘出した。

2) 組織中尿酸分析法

摘出組織は生理食塩水にて洗浄し、EDTA-メタリン酸溶液にてホモジェナイズし、除蛋白後、入山らの方法^{18)~20)}を用いて、上清を高速液体クロマトグラフィー・電気化学的測定法にて定量した(図7)。

3) 結果および考按

視神経の組織中尿酸値は血流遮断後急上昇し、再通後は低下して120分後にはほぼコントロール値まで回復した。これに対し、網膜では有意の上昇を認めなかった。またコントロール群の組織中尿酸値は視神経では網膜と比較して約5倍の高値を示した(図8)。今回の結果は McCord らが述べているように、視神経においてもプリン代謝の変化にともなう superoxide 生成が虚血性障害の重要な一端を担っている可能性が示唆される。一方、網膜においても虚血にともなう尿酸値の上昇が認められている¹⁶⁾²²⁾。本実験モデルでは、視神経と網膜を同程度の一時的な hypoxia にいたらしめていると考えれば視神経組織は網膜と比較してプリン代謝系の変化にからむ虚血性反応をより生じ易く、脆弱性があるといえる。

(共同研究者：水野有武，鎌田芳夫，野沢裕子，吉利 尚，松島新吾，佐野雄太，溝渕宗秀，兼松瞳エルザ)

III 視神経疾患実験モデル

視神経疾患の病態生理を明確にするため、脱髄性疾患、虚血性視神経症および外傷性視神経損傷の疾患モデルを作製し、各々の病態を病理組織学的に確認し、またこれら疾患と大脳白質における脳浮腫との関連について位置づけを行い、さらに視覚誘発電位(VEP)を用いて電気生理学的に経時的な検討を加えた。

1. 実験動物ならびに実験方法

1) 実験動物

体重3~15kg のニホンザル (*Macaca fuscata*) を脱

髄性疾患、虚血性視神経症、外傷性視神経損傷のモデル作製に各々6, 5, 13頭、計24頭使用した。麻酔法はすでに報告した方法²³⁾によって行った。

2) 疾患モデル作製法

(1) Lysophosphatidylcholine (LPC) 注入実験—脱髄性疾患モデル

モデルはつぎの方法によって LPC を直視下に視神経内に注入し、脱髄病巣を作製した。まず、麻酔下にて開眼、外眼角切開、90度の結膜切開後、下直筋、内直筋に糸をかけ牽引した。この際、筋肉は切断せず、また出血量を極力少なくするように努めた。つぎに眼窩脂肪織と眼球をスパーテルで開大し、視神経を直視下において、下内側より Hamilton microsyringe (75 N) にて 2% LPC 5 μ l を注入速度 1 μ l/min で球後約 5 mm の視神経に注入した。対照として対側視神経に同様の操作にて生理食塩水 5 μ l を注入した²⁴⁾。

(2) 視神経鞘剥離実験—虚血性視神経症モデル

麻酔下に Klönlein 手術を行い、外直筋、下直筋を切断し、視神経を露出した。この際、後毛様動脈およびその視神経周囲の側副枝、筋枝を切断せぬように顕微鏡下にて、注意深く視神経栄養血管を含む視神経鞘を鈍的に露出した。つぎに球後約 5 mm、網膜中心動脈が視神経鞘を貫く部位より僅かに眼球よりの部位にて下外側を長軸方向に 3~5 mm、1/3~1/2 周硬膜、くも膜を除去した。くも膜下腔に達し、脳脊髄液の漏出を確認し、軟膜に縦切開を加え、またこれによって後毛様動脈を切断、結紮することなしに限局性の虚血性視神経症を発症させた。

(3) 視神経衝撃実験—外傷性視神経損傷モデル

一侧の Klönlein 手術後、眼窩内容除去術を行い、既報のごとく²³⁾、金属プレートで視神経管口より篩骨にかけてあてがい、金属棒と木槌にて周囲の骨性視神経管の形状を踏まえ、同側眼窩内側壁より対側視神経管部に向かい介達外力を加え、外傷性視神経損傷を作製した。

3) 形態学的観察

以上の疾患モデルに対して、LPC 注入実験では 1 週間後、視神経鞘剥離実験では 3 時間、1・2・5 週間後、視神経衝撃実験では 3 時間後に各々 H-E 染色、Klüver-Barrera (K-B) 染色、Bodian 染色等を施行し、神経病理学的に検討を加えた。

4) 電気生理学的観察

サルを使用した VEP についてこれまでいくつかの報告があり^{148)~152)}、今回は上記疾患モデルに対して、

表1 サルの視神経鞘剥離実験における VEP の刺激
方法と記録方法
VEP METHOD

Stimulus

distance : 30cm
xenon discharge tube : 1.0 J
temporal frequency : 0.5 Hz

Record

time constant : 0.3 msec
band pass filter : 0 ~ 25 Hz
band reject filter : 50 Hz
recording duration : 409.6 msec
averaging : 64 times

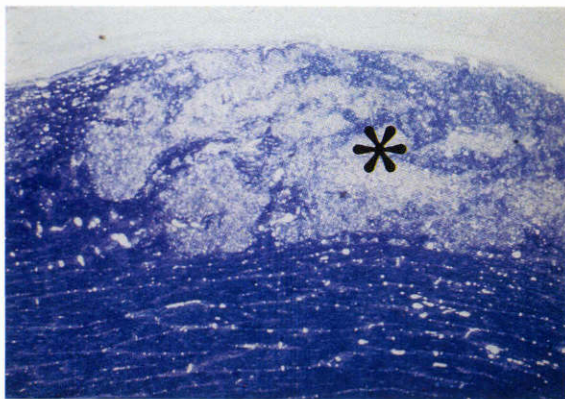


図9-1 LPC注入による視神経脱髄巣, K-B染色,
×20, 境界明瞭な蒼白領域として脱髄斑(*)が認
められる。

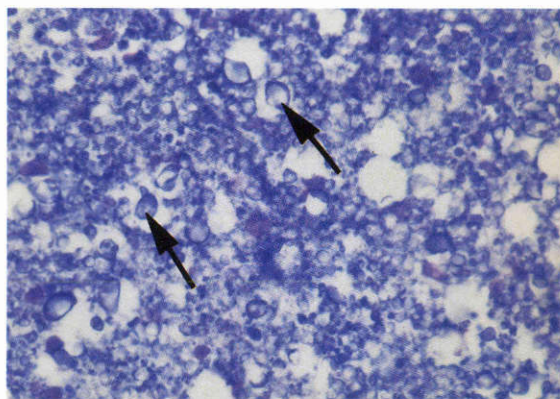


図9-2a 同部強拡大, K-B染色, ×400, 髄鞘は高度に
破壊され, 多数の myelin ovoid(→)が観察される。

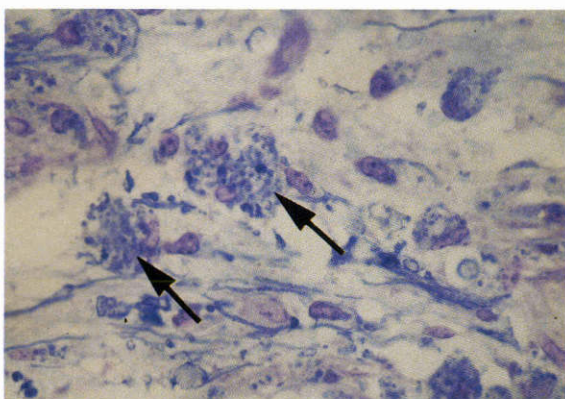


図9-2b K-B染色, ×400, myelin debrisを貪食した
マクロファージ(→)が多数みられる。

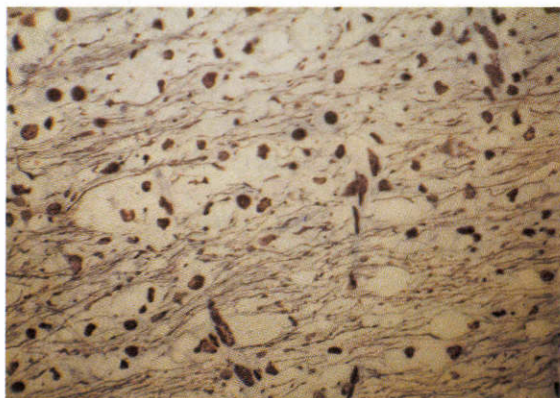


図9-2c Bodian染色, ×400, 軸索は比較的保たれて
いる。

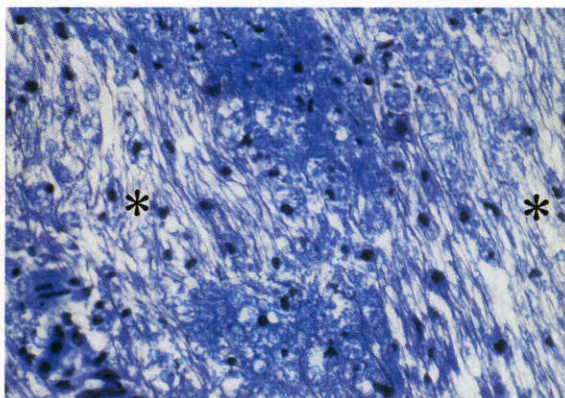
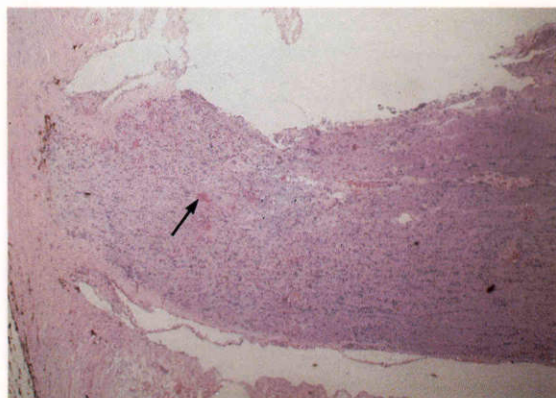
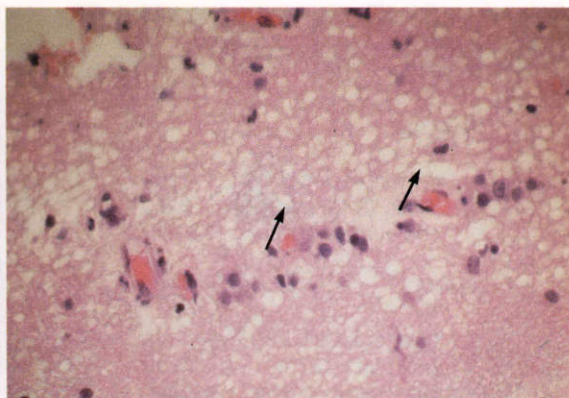


図9-2d K-BとBodianの重染色, ×400, 髄鞘破壊
産物内に良く保たれた軸索(*)が明瞭に確認され
る。



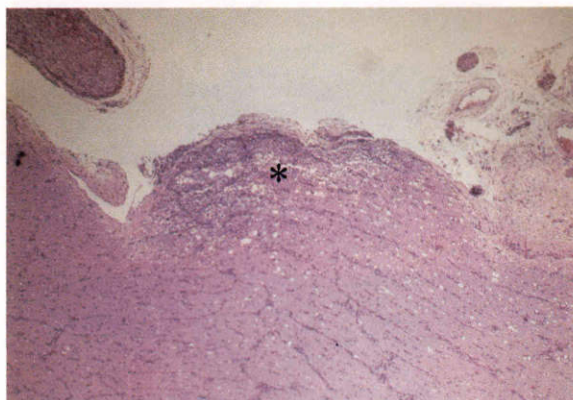
a: H-E 染色, ×20



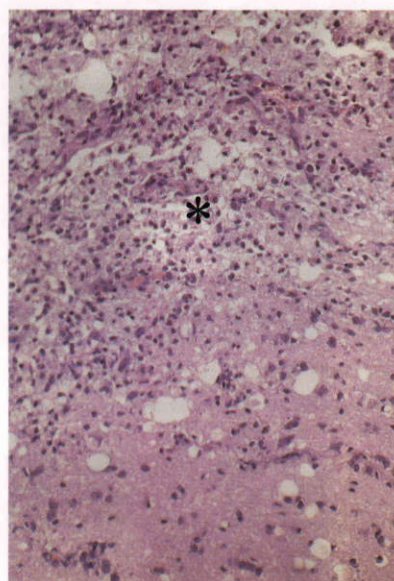
b: H-E 染色, ×400

図10 視神経虚血病巣, 3時間後

視神経実質内に出血(図10-a, →)がみられ, 視神経損傷部の近傍では著明な神経組織の浮腫性病巣を呈している。この病巣内の軸索の変化は著明ではなく, 間質性の浮腫である(図10-b, →)。これは虚血性視神経症の極めて急性期の病像と考えられる。



a: H-E 染色, ×20



b: H-E 染色, ×100

図11-1 視神経虚血病巣, 1週間後

除去された視神経鞘下に病巣がみられる(図11-1a, *)。病巣内には膨化した神経グリア, リンパ球を中心とした炎症細胞, 破壊された髄鞘を貪食し脂肪顆粒として含んでいるマクロファージが多数みられ(図11-1b, *)。脳白質にみられる融解壊死の状態となっており, 虚血性視神経症の亜急性期と考えられる。

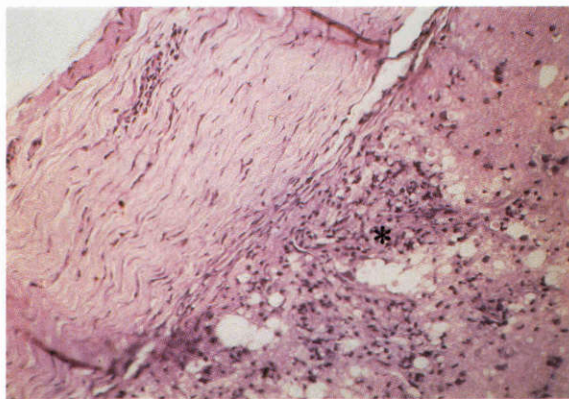
VEP を用いて検討した²⁵⁾²⁶⁾。実験方法は視神経鞘剝離実験前, 実験後30分, 60分, 2週間後の VEP を測定した。刺激方法および記録方法は表1に示した。得られた VEP の主陽性波 P_{100} の振幅と潜時を検討した。

2. 実験結果

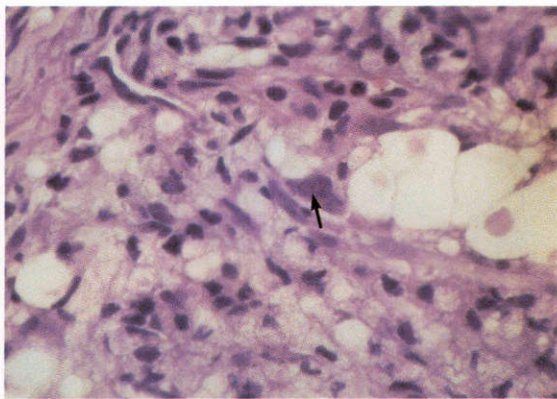
1) 病理組織所見

(1) LPC 注入実験—脱髓性疾患モデル

LPC 注入後1週間後の Klüber-Barrera 染色標本では, 境界明瞭な蒼白領域として脱髓斑が認められた(図9-1)。



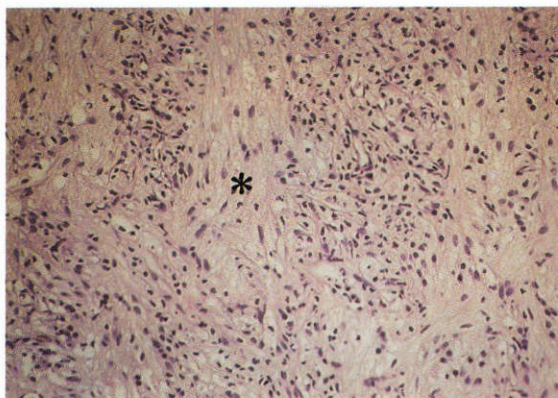
a: H-E 染色, ×200



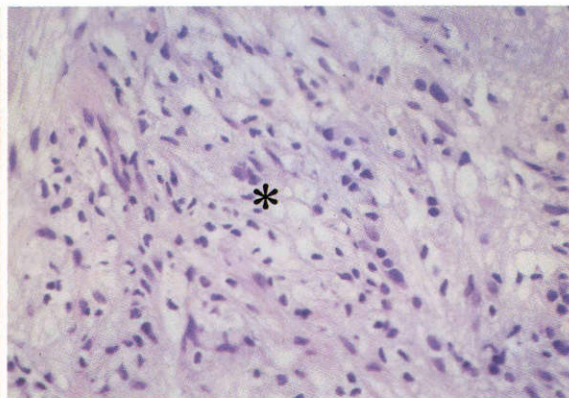
b: H-E 染色, ×400

図11-2 視神経虚血病巣, 2週間後

病巣部(*)は周囲の健常部と明瞭に境界されている。組織の空胞化が著明になり、神経組織の破壊がより高度になっている。リンパ球は数を減じ、アストログリア(→)が多くなっている。



a: H-E 染色, ×100



b: H-E 染色, ×400

図11-3 視神経虚血病巣, 5週間後

病巣部にはほとんど正常神経組織はみられず、線維化が顕著で、萎縮瘢痕巣を呈している(*)。この病態は虚血性視神経症の慢性期と考えられる。

病巣部の強拡大では髄鞘は高度に破壊され、多数の myelin ovoid が観察され(図9-2a), myelin debris を貪食したマクロファージが多数みられた(図9-2b)。

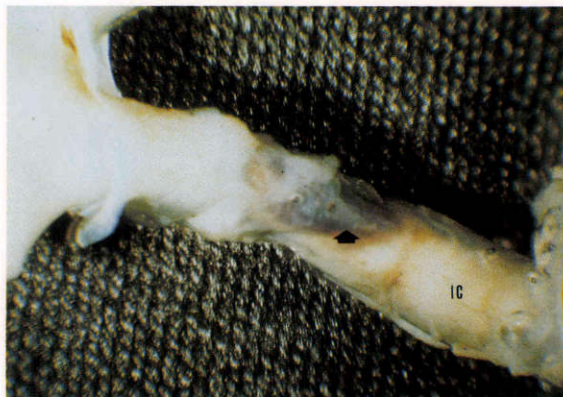
同部の軸索は比較的保たれており(図9-2c), Klüber-Barrera と Bodian の重染色標本では、髄鞘破壊産物内に良く保たれた軸索が明瞭に確認された(図9-2d)。

(2) 視神経鞘剝離実験—虚血性視神経症モデル

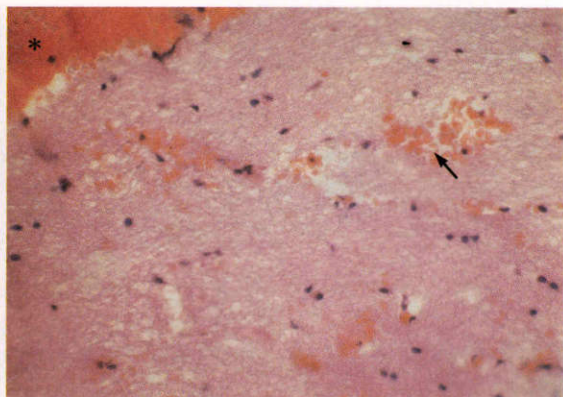
図10-a に示すものは視神経鞘除去術3時間後のもので、視神経実質まで侵襲が加わったものでは視神経実質内に出血がみられ、視神経損傷部の近傍は著明

な神経組織の浮腫性病巣を呈していた(図10-b)。この病巣内の軸索の変化は著明ではなく間質性の浮腫で、虚血性視神経症の極めて急性期の病像と考えられた。

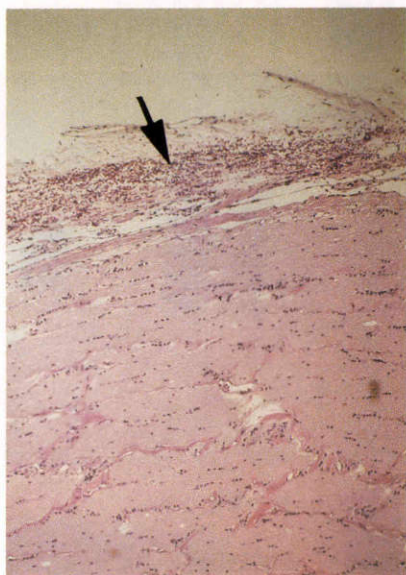
視神経鞘除去後、1週間目のものでは除去された視神経鞘下に病巣がみられ(図11-1a)、病巣内には膨化した神経グリア、リンパ球を中心とした炎症細胞が認められた(図11-1b)。破壊された髄鞘を貪食し脂肪顆粒として含んでいるマクロファージが多数みられ、脳白質にみられるものと同じ融解壊死の状態を呈した。視神経鞘除去部に隣接した眼窩周囲軟部組織には炎症所見は著明ではなく、この病巣は炎症の波及ではなく、



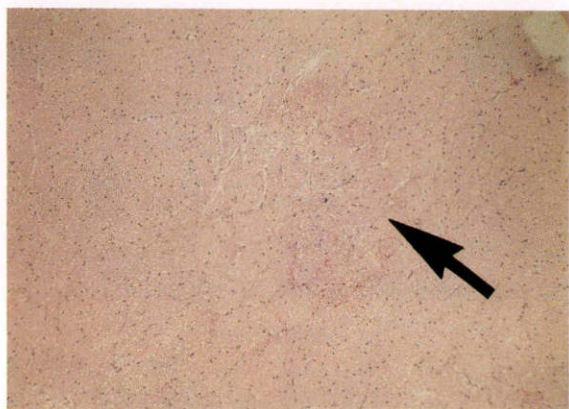
a: 視神経血腫 (実体顕微鏡写真)。視神経管部 (IC) に隣接した眼窩内視神経に血腫 (→) が発生した。



b: 同例組織像 (H-E 染色, ×200)。光顕上、視神経鞘下 (*) ならびに実質内に出血巣 (→) が観察された例である。



c: 視神経鞘内出血 (H-E 染色, ×40)。視神経鞘内に出血がみられたものもある (→)。実質には特に所見はない。



d: 視神経実質内出血 (H-E 染色, ×40, ×200) 視神経鞘には特に所見が存在しなかったが、実質内に出血を認めたものもある (→)。

図12-1 介達性外力によっていわゆる外傷性視神経損傷を来たさない例

虚血性視神経症の亜急性期と考えられた²⁷⁾。

視神経鞘剥離後、2週間目のものでは病巣部は周囲の健常部と明瞭に境界されており、組織の空胞化が著明になり、神経組織のより高度の破壊が認められた(図11-2a)。またリンパ球は数を減じ、アストログリアの増加がみられた(図11-2b)。

視神経鞘剥離後、5週間目のものでは病巣部にはほとんど正常神経組織はみられず、線維化が顕著で、萎

縮瘢痕巣を呈していた。この病態は虚血性視神経症の慢性期と考えられた(図11-3a, b)^{27)~30)}。

(3) 視神経衝撃実験—外傷性視神経損傷モデル

a. 介達性外力によっていわゆる外傷性視神経損傷を起こさない例

図12-1aは視神経管近傍の眼窩内視神経に血腫が発生したもので、図12-1bは同例の組織像である。光顕上、視神経鞘下ならびに実質内に出血巣が観察されて

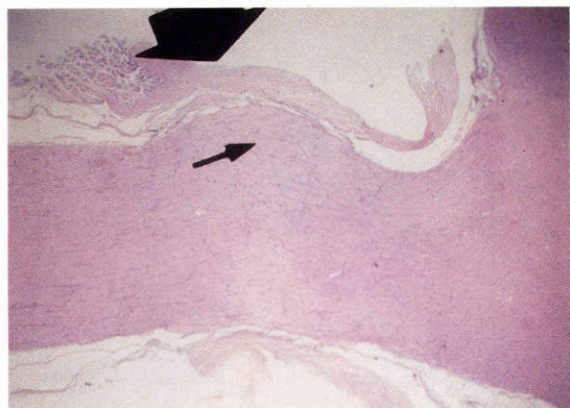
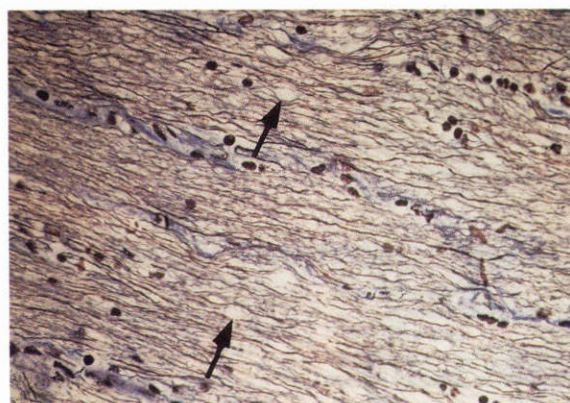
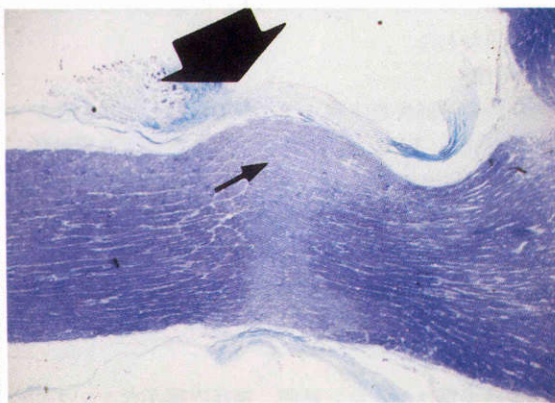
a: H-E 染色, $\times 20$ b: K-B 染色, $\times 40$ c: Bodian 染色, $\times 200$ d: K-B 染色, $\times 20$

図12-2 外傷性視神経損傷例

衝撃(図12-2a, d 大矢印)を受けた視神経は視神経管内を中心として、キノコ状の低染色域(図12-2a, b, d 小矢印)を示している。同部の強拡大では、随所に神経線維の疎開(図12-2c, →)がみられ、この低染色域は細胞外の浮腫性変化と考えられる。

いる。図12-1cの例は視神経鞘内には出血がみられたが、視神経鞘には特に所見が存在しなかったものである。図12-1dは実質内に局在する軽度の出血を認めた例である。

b. 外傷性視神経管内視神経損傷例

本例はすでに発表したもの²³⁾で視神経管や視神経鞘に傷害を伴うことなく視神経管内視神経損傷を発生させた例であるが、さらに病態をあらたに解析するため

再録した。

衝撃を受けた視神経は視神経管内にあっては、衝撃部およびその対側部にかけてキノコ状の低染色域を示した(図12-2a, b, d)。

同部の強拡大では軸索には著明な蛇行、断裂、口径不同などの所見は認められず、髄鞘も正常に保たれていたが、随所に神経線維の疎開がみられ、この低染色域は細胞外の浮腫性変化と考えられた(図12-2c)。

表2 サルの視神経鞘剝離実験における VEP の P_{100} 潜時と振幅

	P_{100} latency(msec)	P_{100} amplitude(μ V)
before	100.4	5.30
30min.	139.8	3.65
60min.	135.8	2.09
2weeks	98.8	4.44

2) VEP による観察

今回は視神経鞘剝離実験例に対して VEP による観察を行った。図13に VEP 原波形を、表2に P_{100} の潜時と振幅の計測値を示した。 P_{100} 振幅は実験前5.30 μ V であったが実験後60分には2.09 μ V に低下し、2週間後には4.44 μ V とほぼ実験前と同じ測定値に回復した。 P_{100} 潜時は実験前100.4msec であったが、実験後には135.8msec と延長し、2週間後には振幅同様98.8 msec と実験前とほぼ同じ測定値に回復した。

虚血により生じた組織所見は限局的で完全な横断性ではないため、2週間後の結果には大きな変化を認めなかった。しかし一時的には VEP の伝達障害が存在したと思われた。

3. 考按

今回の視神経疾患実験モデル作製に関してはつぎのことがいえる。LPC を局所注入することにより視神経に脱髄巣をつくることは出来るが、人体での発生機転はいまだ不明である。なお球後視神経炎および多発性硬化症との関連、いわゆる鼻性視神経炎などについてもその症状としては詳しくとらえることは出来てもその発生機序については依然として解明するには至らなかった。

視神経実質はシュワン細胞、神経内膜がなく、グリア細胞が存在し、脳白質と同じ構造を持っており、脳の硬膜、くも膜、軟膜と同じ組織を有する視神経鞘に包まれている²³⁾³¹⁾。従って、視神経疾患は脳白質の場合と同様な病理組織学的な病態を呈してくることは容易に推察される。

Klatzo³²⁾は脳浮腫を血液脳関門の破綻による細胞外浮腫である vasogenic edema と細胞膜の異常による細胞内浮腫である cytotoxic edema とに分類した。外傷性脳浮腫はこの vasogenic edema に相当し、虚血性脳浮腫は初期は cytotoxic edema の病態で、後に vasogenic edema が加味されると考えられている。また脳浮腫に対してのステロイド剤の効果は虚血性脳浮腫よりも vasogenic edema である外傷性脳浮腫に有効であるといわれている^{33)~39)}。

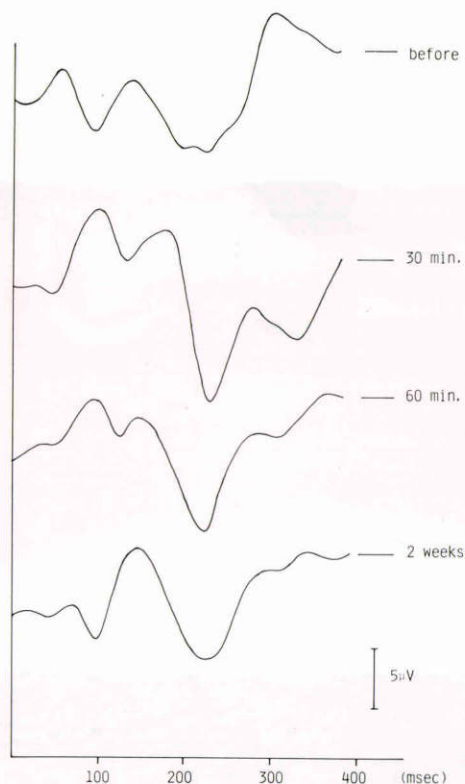


図13 サルの視神経鞘剝離実験における VEP の原波形

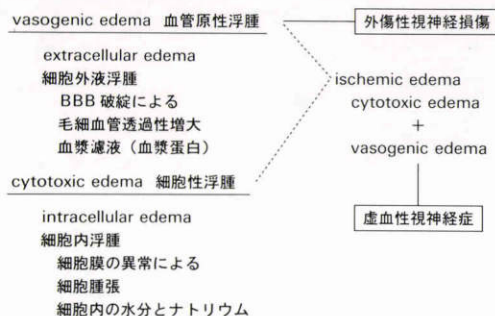


図14 脳浮腫と視神経疾患の関連

今回の視神経疾患モデルでは、図14に表示するように外傷性視神経症は白質における外傷性脳浮腫の病態と同様、細胞外浮腫を呈しており、虚血性視神経症は初期では虚血性脳浮腫と同様細胞内浮腫が主であった。

虚血性視神経症は毛細管レベルの障害でも発生するので臨床的にはもっと多様性のある解釈が必要と思われる。外傷性視神経損傷は視神経管骨折が原因である

とされてきたが、骨折の有無に関係なく介達性外力のため発生する *contre-coup mechanism* による *vasogenic edema* が主役であると考えられた。これらの病態は治療方針を立てる上で重要な役割を演じているといえる。

(共同研究者：水野有武，河合一重，大木孝太郎，大野仁，椎名一雄，敷島敬悟，佐野雄太，坂部功生，戸田和重，西尾佳晃，渋谷恵美子，徳久貴也，大野誠二，萩原郁子，高橋現一郎，加藤玲子，浪川雄一，三宅浩二，高橋寧子，三谷洋子)

IV 視神経障害臨床像の軌跡

視神経疾患の臨床症状およびその病態については極めて多様である。今回はその代表的な疾患である球後視神経炎，虚血性視神経症，外傷性視神経損傷の3つを主としてとりあげた。

このうち外傷性視神経損傷は原因，実験および臨床例，治療効果などおおよそ見当がついたと思われる^{40)~61)}。虚血性視神経症は従来言われたような^{62)~87)}後毛様動脈の閉塞のみにかぎらず極めて多様性があることが示唆された。球後視神経炎については古くから原因，病態などについて多くの報告がある^{88)~96)}。大別すると脱髄によるもの^{97)~100)}，なかんずく多発性硬化症との関連^{101)~106)}，鼻性とするもの^{107)~110)}，免疫が関与するもの^{111)~113)}などがあげられる。これまでその成因について幾度か論争が行われてきているが，ここではその内容や文献の考察を行うことは目的ではない。今回は最近遭遇したこれらの疾患の VEP の変化，後天性色覚の性状および視野変状，視力の推移ならびに治療について以下のようにまとめた。

しかし視神経障害像の多くは依然としてその緒の段階を大きく踏み出すには至っていない。これらの解明，治療には従来の手法だけではなく，現在すでに大きな進歩をしつつある免疫学的アプローチ，分子生物学の臨床応用，遺伝子工学や遺伝子分析による病態の解明，さらに免疫療法の確立，遺伝子治療など今後に委ねられよう。

V 視神経疾患の視覚誘発脳波

視神経疾患の視覚誘発脳波 (VEP) については多くの報告がみられる^{114)~134)}。

今回は視神経疾患のうちつぎにあげる球後視神経炎 (RBN)，虚血性視神経症 (ION) および外傷性視神経管内視神経損傷 (TON) の臨床例の VEP に関し，固

表3 各症例における VEP の刺激方法と記録方法

VEP METHOD

Stimulus

TV pattern stimulator (Creect TPS-7900)
visual angle : 10 degree
spatial frequency : 0.5, 1.0, 2.0, cycles/degree
mean luminance : 100 cd/m²
contrast : 50 %
temporal frequency : 0.5 Hz

Record

time constant : 0.3 sec
band pass filter : 0 ~ 25 Hz
band reject filter : 50 Hz
Averager (Sanei signal processor 7T17)
recording duration : 204.8 msec
averaging : 32 times

定期における特性および経過中の変化についてのべる。

VEP 測定の際は被検者をトロピカマイドにて散瞳後，直径4mm の人口瞳孔を用い，TV 画面より74cm の距離にて画面中央の固視点を固視させた。刺激条件および記録方法は表3に示す。刺激方法はTV画面上の円形視野に市松模様を提示し，時間的に矩形波変調にて反転した。電極は10—20方法に基づき関電極を Oz とし，不関電極を右耳に，接地電極を前額正中し，空間周波数は0.5, 1.0, 2.0c/d の3種類で32回の加算を行なった。得られた Transient VEP 波形の P₁₀₀ 潜時と振幅を検討した。

1. 球後視神経炎 (RBN)，虚血性視神経症 (ION)，外傷性視神経損傷 (TON) の固定期における VEP 特性

1) RBN 固定期の VEP 測定値を図15-1に示す。上半分に振幅，下半分に潜時を示す。また，a)に実測値の平均と標準偏差を示し，○は健側，●は患側である。b)に患側から健側を引いた個々の左右差を示す。この図の a)に示される実測値において，振幅および潜時では3種類の空間周波数とも有意の差はなかった。図の b)に示した左右差では，振幅においてすべての空間周波数で有意差はみられず，潜時においては0.5c/d で約14msec，1.0と2.0c/d で約8msec の遅れがみられた。

2) ION 固定期の VEP 測定値を図15-2に示す。表示方法は前図と同じである。図の a)に示される実測値において，振幅では0.5c/d で低下がみられ，1.0c/d で低下する傾向があり，2.0c/d では差はみられなかった。潜時ではいずれの空間周波数でも有意の差はみられなかった。図の b)に示した左右の比較では，振幅において0.5と1.0c/d の空間周波数で患側が約5μV 低

下しており、潜時においては、それらの空間周波数に有意差はみられなかった。2.0c/dにおける左右差は測定不能であった。

3) TON 固定期の VEP 測定値を図15-3に示す。表示方法は前図と同じである。図の a) に示される実測値において、振幅では3種類の空間周波数とも患側が低下する傾向が存在したが有意の差は明確ではなかった。潜時ではいずれの空間周波数でも有意の差は存在しなかった。図の b) に示した左右比較では、振幅においてすべての空間周波数で患側が約7 μ V 低下しており、潜時においては0.5c/d で約12msec の遅れがみられるのみで、他の空間周波数では有意の差はみられなかった。

すなわち実測値においては TON で患側の振幅が低下する傾向がみられたが、VEP の個人差のためと思われる誤差で明確な傾向は存在しなかった。しかし、患側から健側の差においては RBN で潜時の遅れる傾向を示し、ION と TON で振幅の低下する傾向を示した。また、TON において潜時が0.5c/d のみで延長する傾向をみた。

2. RBN と TON における VEP の経過

RBN 3 眼の回復過程の VEP の振幅と潜時を図16-1に、TON 4 眼の回復過程の VEP の振幅と潜時を図16-2に示す。16-1, 2とも上段に患眼/健眼の振幅比を、下段には潜時差(患眼-健眼)を示し、グラフの横軸は発病よりの月数を示した。RBN の振幅比(患眼/健眼)では急性期(発症期)には判定不能であった VEP 振幅が低空間周波数(0.25~0.5c/d)より記録できるようになり、発病後早期には振幅比0.5~0.8となり、さらに経過がたつにつれて振幅比は大きくなる傾向を示す。RBN の潜時でも同様に、急性期には判定不能であった VEP 潜時が発病後早期より低空間周波数(0.25~0.5c/d)の VEP から記録され、10msec~40msec の潜時差が認められた。さらに経過がたつにつれて VEP の潜時差は少なくなる傾向を示した。TON では急性期には判定不能であった VEP が受傷後数カ月で低空間周波数(0.25~0.5c/d)で記録できるようになった。振幅比をみると経過がたつにつれて振幅比の上昇を示すが、1眼をのぞき振幅比が0.5以下であった。潜時差をみると発病後30~50msec の潜時差を示していたものが、経過がたつにつれて潜時差は小さくなる傾向を示した。

すなわち RBN, TON のどちらも急性期には VEP が判定不能であったものが発病後数カ月で低空間周波

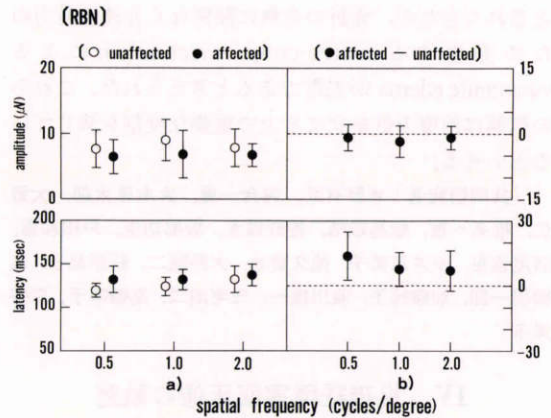


図15-1 RBN の VEP. 上半分: 振幅, 下半分: 潜時, 左側: 実測値平均, ○印 健眼, ●印 患眼, 右側: 患側と健側の差(患側-健側)

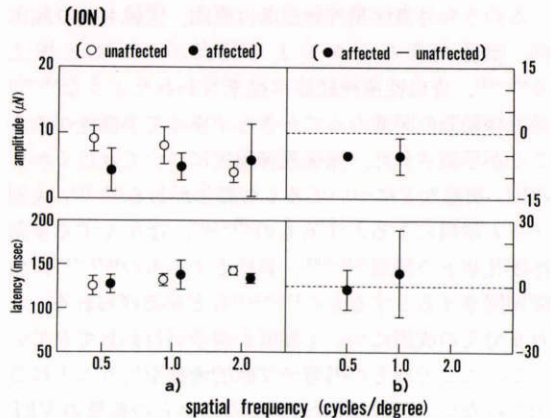


図15-2 ION の VEP. 表示方法は図15-1と同じ

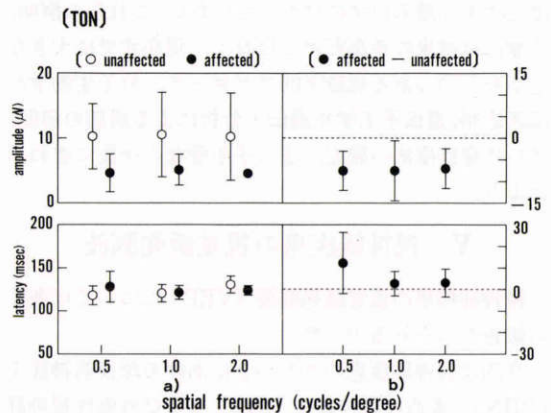


図15-3 TON の VEP. 表示方法は図15-1と同じ

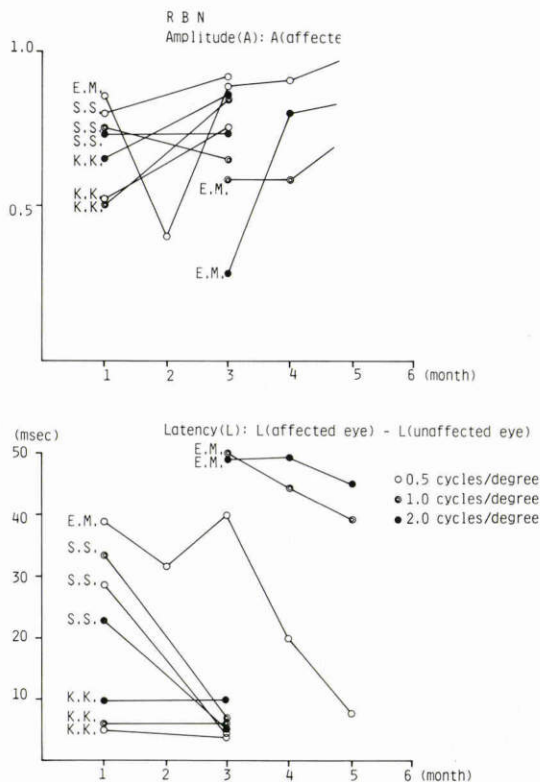


図16-1 RBNのVEP経過図。上段：振幅比(患眼/健眼)，下段：潜時差(患眼—健眼)，横軸は発病よりの月数

数より記録可能となることは病状が回復してきたものと判断できた。振幅の結果からRBNの振幅比は0.5以上であるのに対し、TONでは受傷後6カ月を経過しても0.5以下であり、さらにそのTONの振幅はRBNに比較して小さくなる傾向を示した。潜時においてはRBN、TONのどちらの場合においても経過がたつにつれて潜時の遅れが回復してくる傾向を認めた。

3. 考按

1) 固定期のVEP

実測値においてはTONで患側の振幅が低下する傾向がみられるが、VEPの個人差のためと思われる誤差で明確な傾向はみられなかった。患側と健側の差ではRBNで潜時の遅れる傾向を示し、IONとTONで振幅の低下する傾向を示した。

2) 経過中のVEP変化

RBN、TONのどちらも急性期にはVEPが判定不能であったものが発病後数カ月で低空間周波数より記録可能となることは症状が回復過程であるものと判断

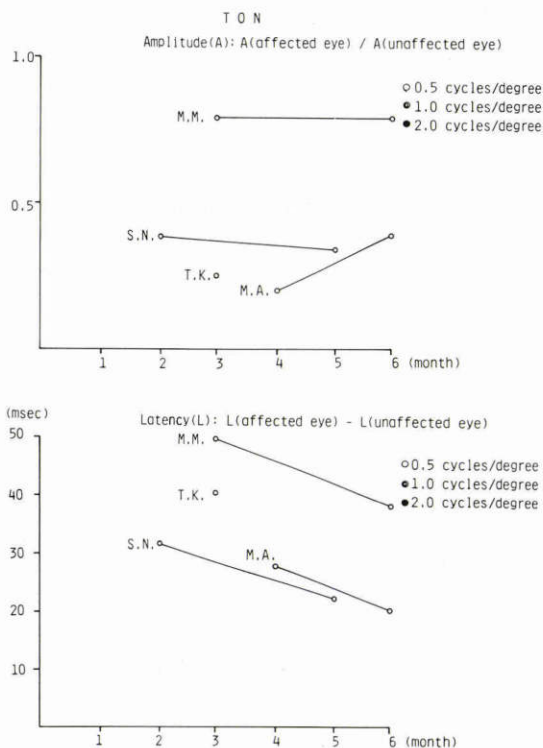


図16-2 TONのVEP経過図。表示方法は図16-1と同じ

できた。振幅においてはRBNの振幅比は比較的高い傾向であるのに対し、TONでは受傷後6カ月を経過しても低い傾向がみられ、さらにTON振幅はRBNに比較して小さい傾向を示した。潜時においてはRBN、TONのどちらの場合においても経過がたつにつれて潜時の遅れが回復する傾向を示した。

(共同研究者：河合一重，入江純二，大野 仁，戸田和重，坂部功生，大山かおり)

VI 視神経疾患の色覚

一般に後天性色覚異常は色相配列検査における先天性色覚異常のパターンに準じて、赤緑異常と青黄異常とに大別され、いわゆるKoellner (1912)¹³⁵⁾の法則およびVerriestの分類¹³⁶⁾¹³⁷⁾に基づき、網膜疾患では青黄異常、視神経疾患では赤緑異常を呈するとされている。

しかしながら、後天性色覚異常においては1種類の錐体のみ、あるいは色対立応答である青黄および赤緑チャンネルのうち一方が選択的に障害されるというよりもむしろこれらが同時に障害されることが推察され

る. とくに視神経疾患においては Koellner の法則に反して青黄異常の例も存在すること¹³⁸⁾¹³⁹⁾, 急性期においても12例中2例に青黄異常がみられたこと¹⁴⁰⁾, 主として回復期に青黄異常がみられたこと¹⁴¹⁾などの報告がなされている. また視神経疾患においては Farnsworth-Munsell 100 hue test (F-M 100 hue test) の極性の度合は低く, 全色相にわたり混同する傾向にあり, その混同軸の大部分が青黄異常と第2異常の中間に属するという共同研究者の西牟田ら¹⁴²⁾の報告もある. このように視神経疾患においても典型的な赤緑異常のパターンを呈するとは限らないことが指摘されており, 太田¹⁴³⁾¹⁴⁴⁾は視神経疾患では大部分に後天性青黄異常か全色相に混同が生じ, 小数に後天性赤緑異常があらわれると結論している. したがって, 視神経疾患において赤緑チャンネルが選択的に障害されるか否かは興味ある疑問点である.

そこで今回は視神経疾患における色対立応答の障害特性について検索することを目的とし, 主として白色背景野における分光感度測定によって得られる青錐体系の反応と赤緑色対立応答の障害特性について検討した.

1. 実験方法

白色背景野における分光感度: 検査光は視角1度で, 呈示時間を200msecとし, 視角8度で明るさが1,000 photopic trolandsの白色背景野の中央部に呈示された(図17). 検査色光はほぼ10nm間隔で波長400nmから700nmまでとし, 各波長について5回ずつ閾値測定を施行し, その平均値を測定値とした.

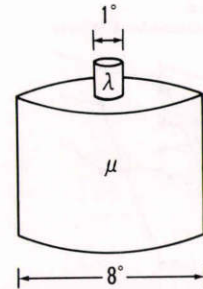
同時に視力検査および Goldmann 視野計により動的視野を測定するとともに, 色相配列検査として panel D-15 test, desaturated panel D-15 test ならびに F-M 100 hue test について検索した. F-M 100 hue test の結果は総偏差点とともに共同研究者の北原の解析法¹⁴⁵⁾により, 色相混同軸と極性の度合について検討した.

さらに必要に応じて Nagel I 型 anomaloscope (Schmidt Haensch 社)により Rayleigh 均等を測定した.

2. 検査結果

1) 正常者

まず, A.K. および T.O. の2名について, 網膜中心部ならびに中心外耳側部位について, 白色背景野における分光感度測定を施行した. 図18の左図および右図がそれぞれの結果である. 横軸に波数(wave-number)



検査光(λ): 視角1度
波長400nm~700nm
呈示時間: 200msec

背景野(μ): 視角8度
白色
1000 photopic trolands

図17 実験方法: 白色背景野における分光感度の測定条件

を cm^{-1} で, 縦軸に対数感度 (log test sensitivity) を photons-1 sec deg² で表示した. 両被検者ともに中心部位の結果 (○印) を縦軸の感度目盛りに一致させ, 中心外部位5度 (●印), 10度 (○印) および15度 (●印) の結果をそれぞれ分かりやすいように1対数単位ずつ下方に移動させて示した. 中心部における感度曲線は両被検者ともにほぼ波長430nmならびに530nmと610nm付近にピークを有する3峰性のパターンを呈し, 従来の報告と一致する結果が得られた. 図中の実験は Thornton & Pugh¹⁴⁶⁾によって提唱された赤緑対立応答モデル $|P590(\lambda) - kP570(\lambda)|$ において $k = 1.4$ としたときの理論曲線である. ここで $P540(\lambda)$ および $P570(\lambda)$ はそれぞれ緑錐体ならびに赤錐体の分光感度特性であり, Smith & Pokorny による値を採用した. 両被検者の実測値とともに理論曲線と一致がみられ, 中波長から長波長の感度特性は赤錐体および緑錐体からの色対立応答の理論で説明可能であった. 一方, 測定部位が中心外に移行するにしたがい, 主として長波長領域の感度が低下し, 赤緑対立応答に相当する2つの感度の山が徐々に不明瞭になり, 中心外部位15度においては完全に消失し, 中波長から長波長領域では1峰性のパターンに変化した. しかしながら, 青錐体系の反応である短波長側の感度の山は中心外部位においても明瞭に認められた.

以上の結果から中心暗点のため中心外で固視してい

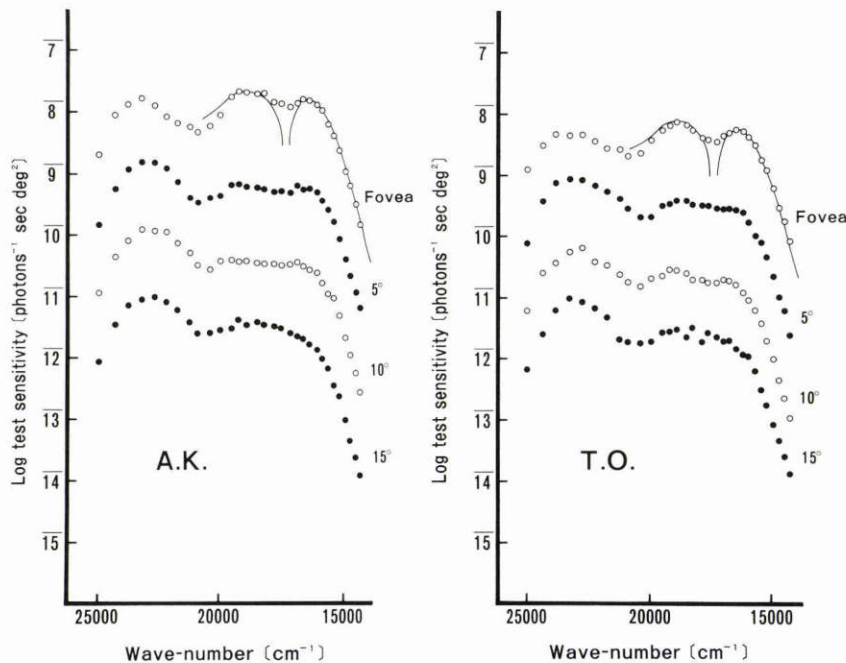


図18 正常者 A.K. (左図) および T.O. (右図) の白色背景野における分光感度。両被検者ともに中心部の結果(○印)を縦軸の感度目盛りに一致させ、中心外5度(●印)、10度(○印)および15度(●印)の結果をそれぞれ1対数単位ずつ下方に移動させて示した。図中の実線は赤緑対立応答モデル | P540 (λ) -kP570 (λ) | (Thornton & Pugh, 1983) において、k=1.4としたときの理論曲線である。

症例 E. M. 27歳 女性

視神経炎

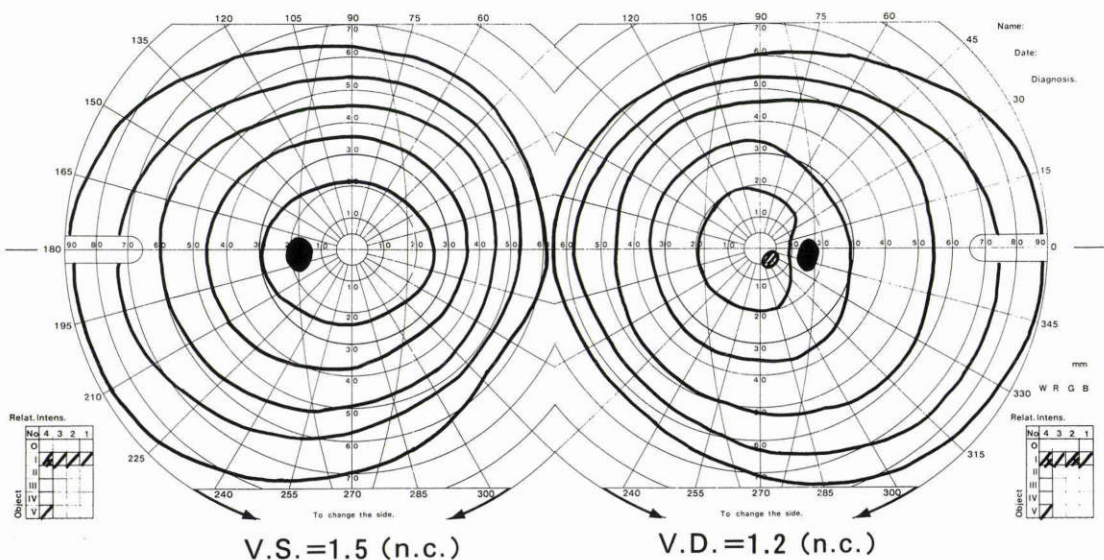


図19-1 症例1 (E.M.)：右眼視神経炎における視野。右眼旁中心部に1/2イソプターにより暗点を認めた。

E.M.

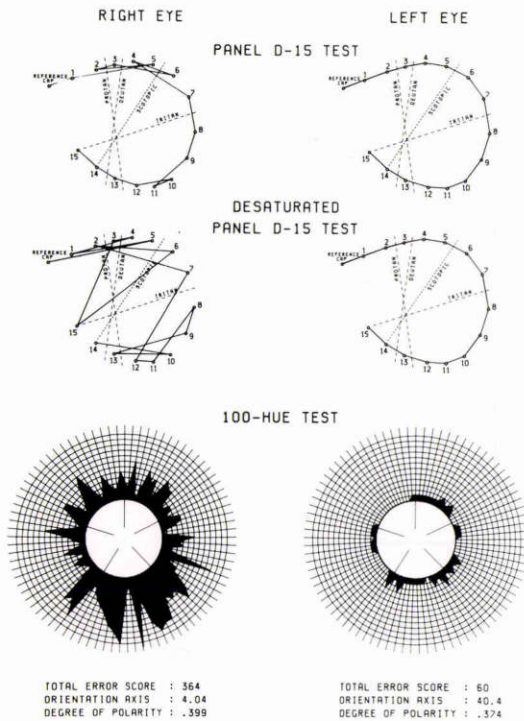


図19-2 症例1 (E.M.) における色相配列検査。右眼 (左図) の panel D-15 test (上段) において minor error, desaturated panel D-15 test (中段) では赤緑軸ならびに青黄軸の混同が混在する非定型的なパターンを呈し, F-M 100 hue test (下段) においては総偏差点364, 極性の度合は0.399, 色相混同軸は4.04であり, 青黄軸主体の混同と判定された。

る視神経疾患においても青錐体系の反応の検索は可能であることを確認した。

2) 視神経疾患

今回, 分光感度について検索した視神経疾患6例のうち代表例2例について述べる。

症例1 : E.M., 27歳, 女性, 右眼視神経炎

分光度測定時における視力はV.D.=1.2 (n.c.), V.S.=1.5(n.c.)とほぼ正常範囲に回復していたが, 視野検査では右眼旁中心部にはなおI/2イソプターにより暗点が検出された (図19-1)。

図19-2 が色相配列検査の結果である。右側に示した左眼においては各色相配列検査ともに著変はみられないが, 左側に表示した右眼では, panel D-15 test (上段) において, minor error, desaturated panel D-15 test (中段) では赤緑軸ならびに青黄軸の混同が混在す

E.M.

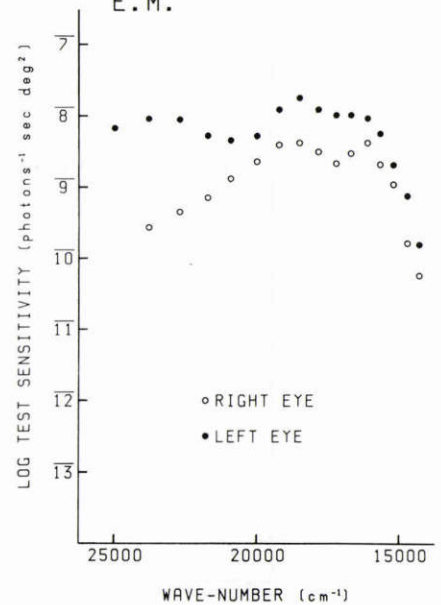


図19-3 症例1 (E.M.) の白色背景野における分光感度。右眼 (○印) は左眼 (●印) と比較して全波長領域にわたり感度が低下し, とくに短波長領域で著明であり, 青錐体系の反応は欠如していた。

E.M.

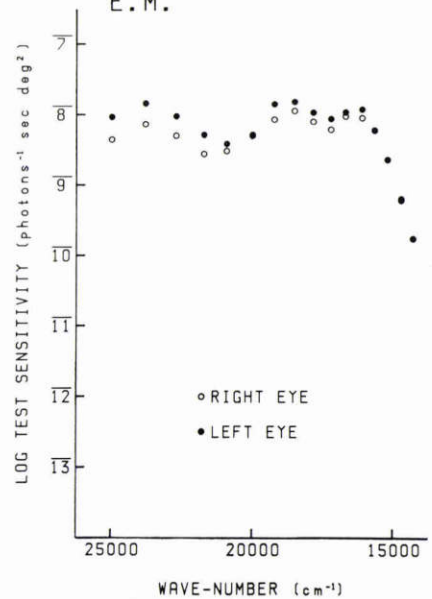


図19-4 症例1 (E.M.) において視力が1.5 (n.c.) に回復したときの分光感度。右眼 (○印) にみられた感度低下は, 左眼 (●印) とほぼ同レベルに回復しているが, なお短波長領域において軽度の感度低下を残していた。

る非定型的なパターンを呈した。また F-M 100 hue test (下段) においては総偏差点364, 極性の度合は0.399と低値ではあるが極性を有し, 色相混同軸の4.04から青黄軸主体の混同と判定された。

図19-3が白色背景野における分光感度測定の結果である。●印で示した左眼では, ほぼ正常のパターンを呈した。○印の右眼(患眼)では, 左眼と比較して感度低下は全波長領域にわたってみられたが, とくに短波長領域で著しく, 青錐体系の反応である感度の山が消失していた。

図19-4は視力が両眼ともに1.5 (n.c.) に回復し, 視野検査においても暗点が消失した時点における分光感度測定の結果である。右眼にみられた感度低下は長波長領域では左眼とほぼ同レベルに回復がみられていたが, 短波長領域においてはなお左眼と比較して, 軽度ではあるが感度低下を残していた。

症例2: T.H., 21歳, 男性, 左外傷性視神経損傷

視力は V.D.=1.2 (1.2), V.S.=0.6 (0.8) と視力障害が回復してきた症例である。視野は図20-1のような典型的な下半盲様視野欠損を呈した。

図20-2に示した色相配列検査において, panel D-15 test では両眼ともに no error であるが, desaturated panel D-15 test においては受傷眼(左眼)に青黄異常

様の混同がみられた。また, F-M 100 hue test では右眼の総偏差点の20に対して左眼では128と色相識別障害が示され, 極性の度合は0.178と低く, 全色相にわたる混同と判定された。

図20-3は分光感度曲線であるが, 受傷眼である左眼(●印)の感度低下は全波長領域にわたっているが, とくに短波長領域で著明であり, 本症例においても主として青錐体系の反応の障害が示された。

3. 結果および考按

視神経疾患においてはとくに短波長領域での感度低下が著明であったが, 全波長領域に感度低下がみられ, 青黄チャンネルならびに赤緑チャンネルともに障害されることが確認された。すなわち視神経疾患において赤緑チャンネルの易障害性は示されなかった。また症例1のように視力がほぼ正常に回復した時点においても軽度ではあるがなお色対立応答に障害が残存していることが示された。

以上の視神経疾患においては赤緑および青黄チャンネルともに障害されていることから, 先天性色覚異常のパターンに準じて青黄異常と赤緑異常とに分類することにはなお検討を要するものと考える。

視神経疾患における色対立応答を検索する目的で, 白色背景野における分光感度測定によって得られる青

症例 T. H. 21歳 男性

外傷性視神経損傷

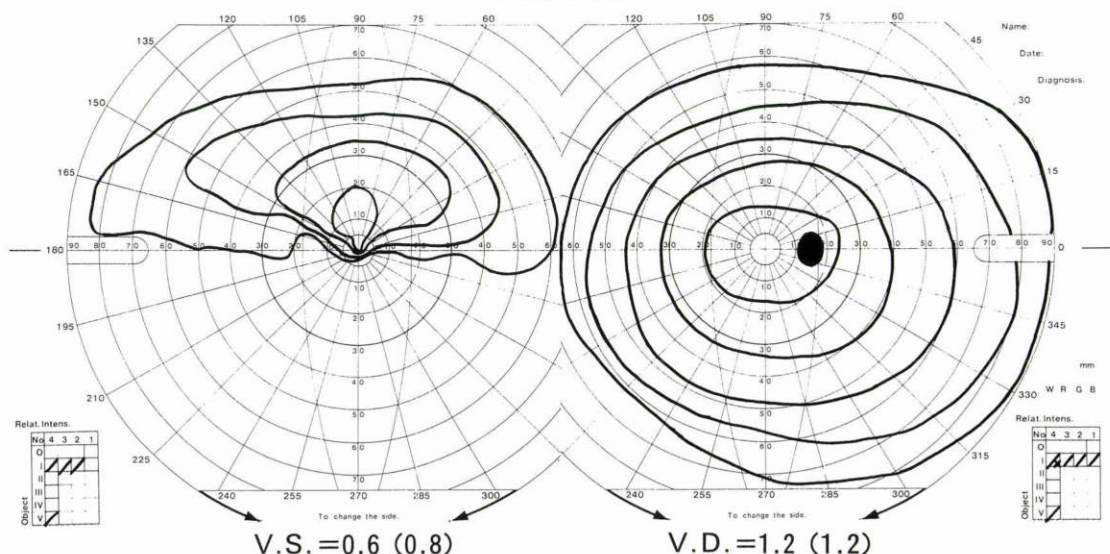


図20-1 症例2 (T.H.): 左外傷性視神経損傷の視野。典型的な下半盲様視野欠損を呈した。

T.H.

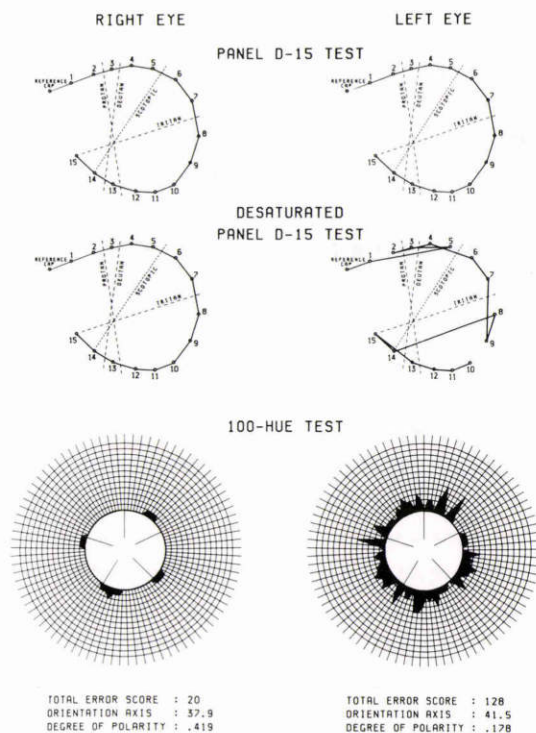


図20-2 症例2 (T.H.)における色相配列検査. panel D-15 test (上段)では右眼(左図), 左眼(右図)ともにno error. desaturated panel D-15 test (中段)では左眼に青黄異常様の混同がみられた. また, F-M 100 hue test では右眼の総偏差点, 20に対して, 左眼では128であり, 極性の度合は0.178と低く, 全色相にわたる混同と判定された.

錐体系の反応と赤および緑錐体系の反応の障害特性について検討した結果, 視神経疾患においてはとくに短波長領域での感度低下が著明であったが, 全波長領域に感度低下がみられ, 青錐体系の反応ならびに赤緑錐体系ともに障害されることが示された. すなわち視神経疾患においては一般に赤緑異常を呈するとされているが, 青黄および赤緑チャンネルともに障害されていることが確認された.

(共同研究者: 北原健二, 環龍太郎, 野地 潤, 西牟田真理, 神立 敦, 岡部高雄, 郡司久人, 三原 敬, 西尾佳晃)

VII 視神経疾患の視野・視力

視神経疾患における視野・視力は多様であるが, 球後視神経炎(RBN), 虚血性視神経症(ION), 外傷性視神経管内視神経損傷(TON)の三疾患においてはそ

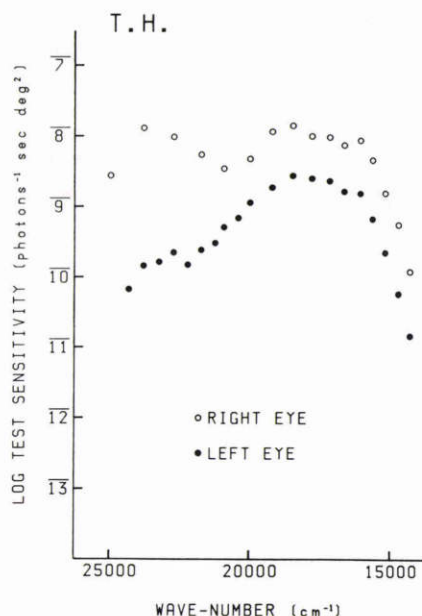


図20-3 症例2 (T.H.)の白色背景野における分光感度曲線. 左眼(●印)は右眼(○印)と比較して, 全波長領域に感度低下がみられ, とくに短波長領域で著明であり, 本症例においても主として青錐体系の反応の障害が示された.

の発生病態にもとづいて, それぞれ特徴のある傾向ならびに推移を示している. 視野と視力は視神経疾患の場合, お互いに密接に関連しあうので分離して記載することは適切ではないが, 統計的な処理もあるため, 一部関連するものはそれぞれのなかで述べる.

1. 視神経疾患の視野変状の分類

1) RBNの視野障害

図21-1はRBNの視野障害を測定不能のものを除き, 100分率にして円グラフにしたものである. 上方1/4, 1/2および上方1/2を含んだ3/4欠損を上半盲とし, 下方1/4, 1/2および下方1/2を含んだ3/4欠損を下半盲とした. それ以外を耳側欠損, 鼻側欠損, 中心暗点, 旁中心暗点, その他に分類した. 左は治療前, 右は治療後のもので, 下方に眼数を示す. RBNの治療前では中心暗点が67%と圧倒的に多く, それに次ぐ旁中心暗点が16.5%, 上方欠損11%, 下方欠損5.5%であった. 治療後では正常が46.5%, 中心暗点が33.5%, 旁中心暗点が20%であるが, かなりの治療効果をえている.

2) 多発性硬化症(MS)によるRBNの視野障害

図21-2はMSの治療前と治療後の視野障害の種類を100分率にして円グラフを示したものである. 表示方

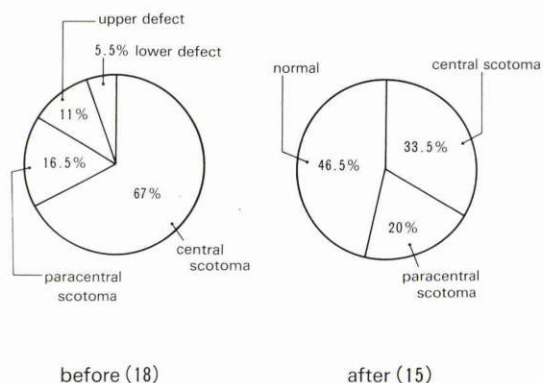


図21-1 RBNの視野障害分類

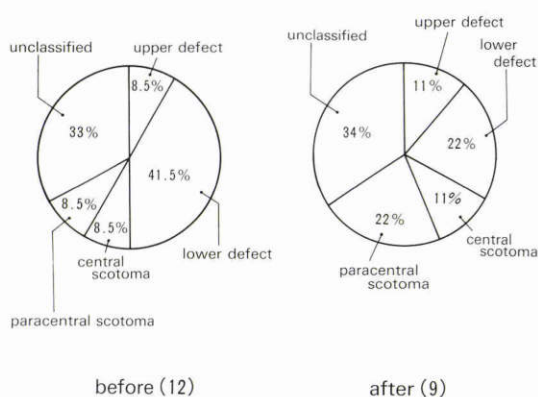


図21-3 IONによる視野障害分類

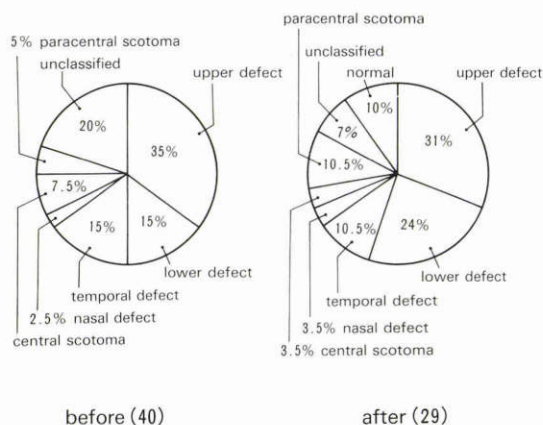


図21-4 TONによる視野障害分類

法は前図と同一である。治療前では旁中心暗点36%, 中心暗点28.5%, その他14%で, 21.5%に正常な視野がみられた。治療後では旁中心暗点45.5%, 上方欠損

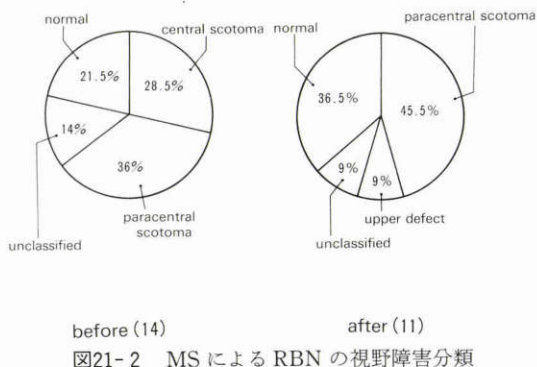


図21-2 MSによるRBNの視野障害分類

とその他がそれぞれ9%, 正常は36.5%であった。球後視神経炎と比較するとかなり回復程度は低下しているといえる。

3) IONの視野障害

図21-3はIONの治療前と治療後の視野障害の種類を100分率にして円グラフに示したものである。表示方法は前図と同一である。治療前では下方欠損41.5%, 上方欠損, 中心暗点, 旁中心暗点がそれぞれ8.5%, その他が33%であった。治療後では下方欠損と旁中心暗点それぞれ22%, 上方欠損と中心暗点それぞれ11%, その他が34%であった。すなわち治療後では10%が正常化しているが上方欠損の比率などそう大きな変化はみられない。

4) TONの視野障害

図21-4はTONの治療前と治療後の視野障害の種類を100分率にして円グラフに示したものである。表示方法は前図と同一である。治療前では上方欠損35%, 下方欠損と耳側欠損がそれぞれ15%, 中心暗点が7.5%, 旁中心暗点が5%, 耳側欠損が2.5%, その他が20%であった。治療後では上方欠損39%, 下方欠損が24%, 耳側欠損と旁中心暗点それぞれ10.5%, 鼻側欠損と中心暗点それぞれ3.5%, その他が7%, 10%であった。

5) TONの視野欠損の典型例

図22-1, 2はいずれもTONによるものであるが初発症状は同じような上方視野欠損でも図22の第1例は視力だけは正常化しているが, 図22の第2例は周辺視野は拡大しながら中心視力は回復をみない。これは黄斑線維束がすでに障害されているためで, 視力が回復するためには図22の第1例のように黄斑線維が病巣に及んでいるのを早期に消滅させるうにかかっているといえる。

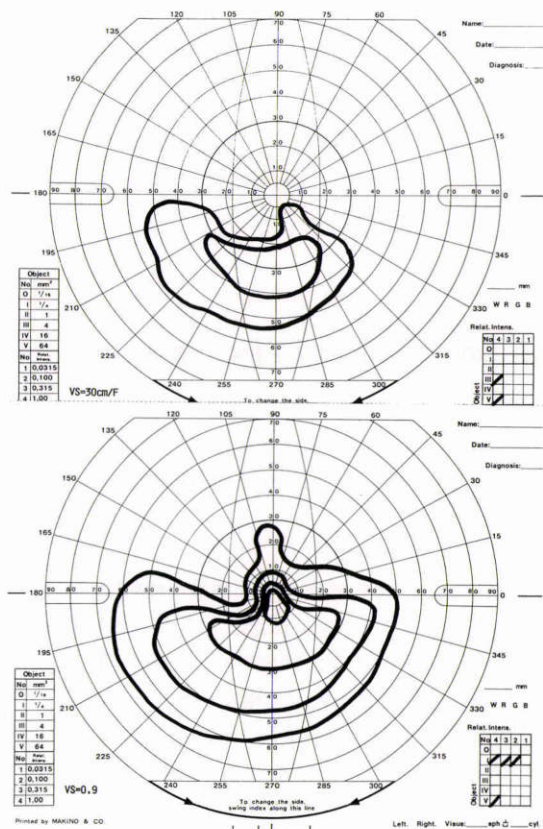


図22-1 TONによる上方視野欠損第1例；
中心視力回復例

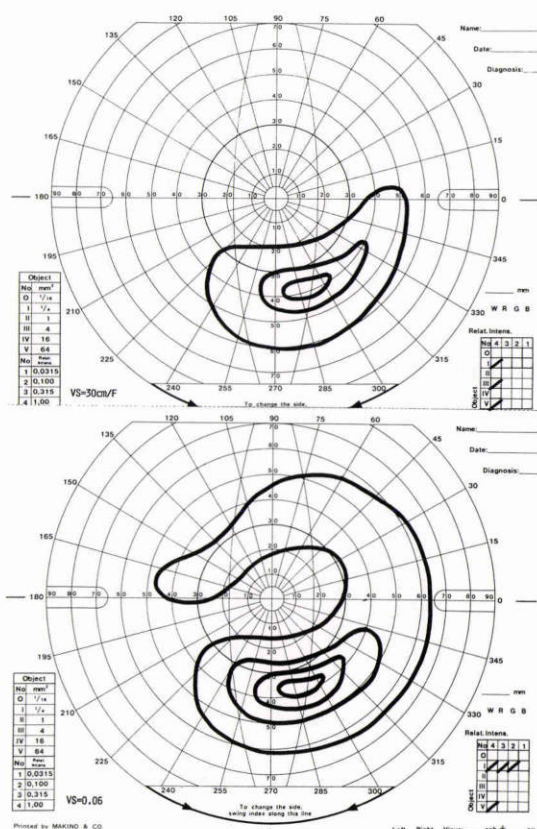


図22-2 上方視野欠損第2例；
中心視力回復がみられなかった例

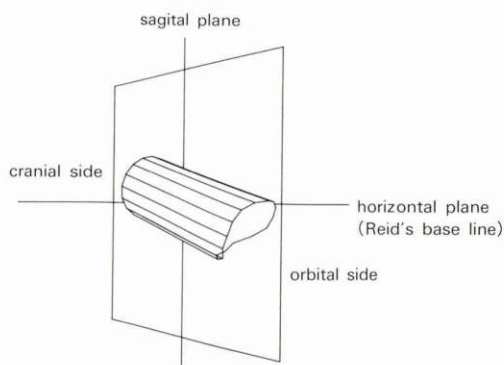


図23 コンピュータグラフィックされた骨性視神経管

6) 介達性外力の視野欠損におよぼす視神経管内視神経症発生の解剖学的特性

視神経管について共同研究者の島¹⁴⁷⁾はヒト視神経管164眼の口径の子午線角8方向の長軸を測定している。図23はその測定値にもとづいた視神経管モデルで、

外耳道と眼窩下縁を結ぶドイツ線を水平面としてコンピュータグラフィックしたものである。内上方に向う管の方向は38°内方、15°上方の角度をもつ。左中枢側はそろえてあるが視神経管は従来言われているような円筒形ではなく、一番長い部分は上鼻側、ついで上側で平均約9mmであり、最も短いところは下側と下耳側でいわば竹筒を斜め下方に切ったような形になっている。しかも全周が骨でおおわれている部分はわずか約5mmに満たないから、介達性衝撃実験でも述べたように視神経管内視神経損傷は外力が加わった対側に骨組織があるときにのみ発生する。そのためのたとえ衝撃が視神経管上壁に達しても必ずしも視神経損傷を起すものではなく、むしろほとんどは視神経鞘内あるいは視神経実質内の一過性の出血などに止まるものと考えられる。生体内では視神経鞘内出血は常に流出するし、視神経管内視神経には主軸動脈は存在せず大出血や血腫を起こすことはまずない。すなわち骨性視神経管の走行は前述のように内方38°、上方15°の内上方向に位

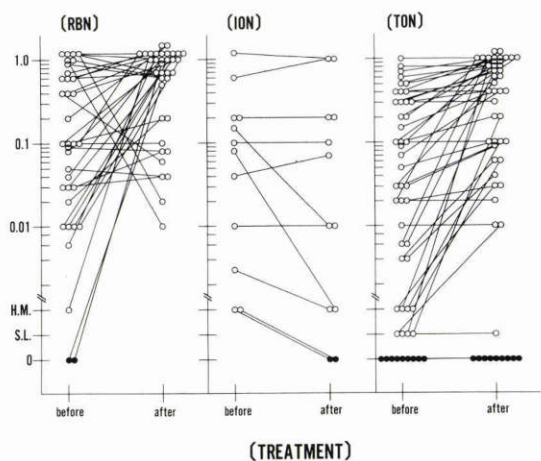


図24-1 RBN, ION, TON 全症例の視力推移

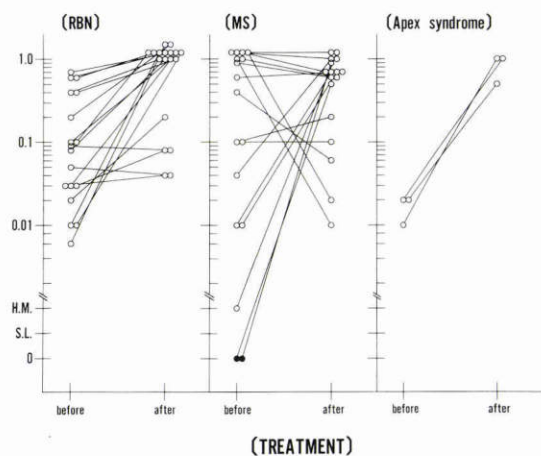


図24-2 RBN 群, MS 群, apex syndrome の視力推移

置する解剖学的特性から、衝撃時の頭位や上眼窩部眉毛外側部強打によって対側の最も短い骨部との間に起る contre-coup mechanism が生じ、このような場合のみ TON は発症するものといえる。すなわち視野変状からみれば、視神経管内視神経の横断性損傷、下方および上方部の損傷によって、それぞれ高度の視野障害、上半盲および下半盲を呈するものと推論される。

2. 結果および考按

視野の結果をまとめると、RBN において治療前では中心暗点が圧倒的に多く、治療後には約半数に正常化がみられた。MS において治療前では旁中心暗点と中心暗点が多く、治療後では旁中心暗点と正常が多く占めた。しかし MS では RBN のみが時間的に多発す

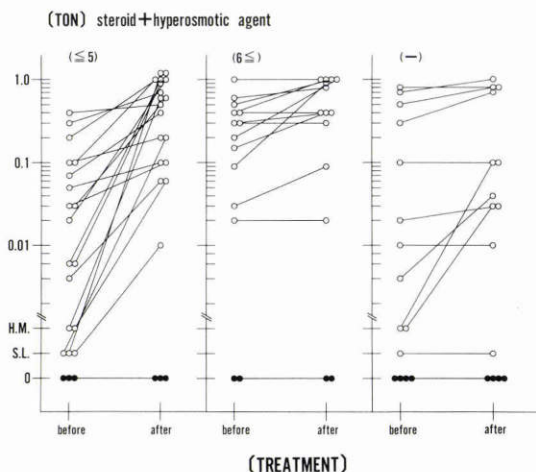


図24-3 TON におけるステロイド剤、高浸透圧剤を使用した群と使用しなかった群との比較

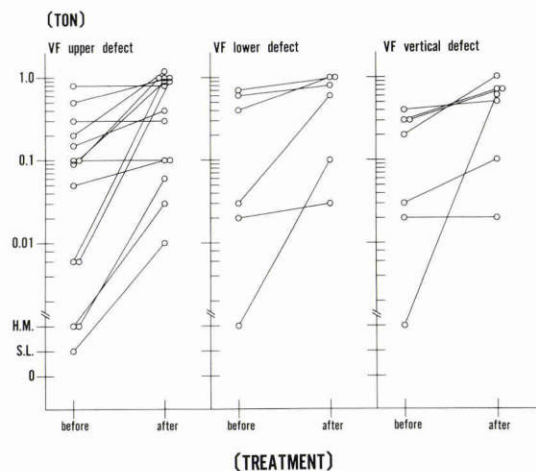


図24-4 TON における水平性及垂直性視野欠損と視力推移

る場合もありうるし、永久暗点を残すこともままある。ION において治療前では下方欠損が約半数を占め、次いでその他となる。治療後ではその他が多く、次いで下方欠損と旁中心暗点の順であった。ION で下半盲が多いことは Hayreh⁽⁶⁵⁾⁽⁶⁶⁾ の報告と一致した。TON において治療前では上方欠損が約1/3を占め、次いでその他、下方欠損と耳側欠損であった。治療後では上方欠損、約1/3、下方欠損、約1/4でその大半を占めていた。すなわち TON では視神経管内視神経実質内の浮腫発生部位による水平性半盲、それも比較的上半盲が多いことを示した。これらは骨性視神経の解剖学的特性と衝撃方向に大きく関係することが示唆された。

3. 視神経疾患における視力の推移

図24-1はRBN, ION および TON について治療前から治療後までの視力の推移を追えた全症例を示したものである。縦軸に視力、横軸の before と after はそれぞれ治療前と治療後を示す。RBN では多発性硬化症を含むために、視力が上昇する群と変化しない群と低下する群が混在している。ION では、視力がわずかに上昇する症例も存在するが、低下する傾向を示した。TON では、視力が低下する症例は存在せず、変化しないか上昇することを示し、受傷後視力0の9症例は治療の如何にかかわらず改善をみたものはなかった。

図24-2はRBN 群と MS と確定診断された群、それに対照として Apex syndrome の視力の推移をみたものである。RBN では視力の変化しない症例もみられるが、上昇する傾向は強くみられた。MS では視力が良好に上昇するもの、変化しないもの、軽度低下するものが混在した。Apex syndrome の3例はいずれも良好な視力上昇を示した。

図24-3はTON におけるステロイド剤と高浸透圧剤を使用した群と使用しなかった群との治療の差による視力の推移を示した。①発症後第5病日以内にステロイド剤と高浸透圧剤を使用した群、②発症後第6病日以後にステロイド剤と高浸透圧剤を使用した群、および③(一)で示したステロイド剤と高浸透圧剤を使用しなかった群の3群にわけて検討した。視力上昇は5日以内に治療を開始した群が最もよく、治療前視力0.01以上の10眼で 0.45 ± 0.39 の上昇を認めた。次いで良好なのは6日以後に治療を行った群で、治療前視力0.01以上の12眼で 0.28 ± 0.32 の上昇を認めた。ステロイド剤と高浸透圧剤を使用しなかった群の視力上昇が最も悪いが、それでも治療前視力0.01以上の7眼で 0.14 ± 0.18 の上昇が認められた。

図24-4はTON における視野欠損の水平性と垂直性の違いによる視力の推移を示す。上方視野欠損群と下方視野欠損群および垂直性視野欠損群ではいずれの視野欠損においても視力の推移には影響は認められなかった。

4. 結論および考按

RBN の視力は厳密には MS が含まれている可能性を否定出来ないのので視力の改善する群、変化しない群、低下する群が混在した。

ION では視力はわずかに上昇する症例がみられるし、発症当初よりある程度の視力を保持するもの是不変なものも多いが、一般的には低下する傾向が認めら

れた。

TON では視力が低下する症例は存在せず、変化しないか、改善を示した。しかし視力0のもの、すなわち光覚を弁じないものは軸索の完全な途絶を意味し、治療の如何にかかわらず視力の改善は皆無であった。

TON における視力の推移ではステロイド剤と高浸透圧剤による治療が視力上昇に与える影響が大きかったと思われ、とくに治療が発症後5日以内の早期であることが統計上視力上昇に与える影響が大きかったことを示した。

早期に治療を行った群でも視力上昇がみられないものが存在することや、視力0の症例はいかなる治療に対しても反応しないことから、外傷により黄斑線維が直接障害されたものは予後が不良と考えられた。

黄斑線維が浮腫のための圧迫による視機能障害の場合はステロイド剤と高浸透圧剤の使用により、それらを早期に消褪させることにより視力の回復がみられたものと推定された。

(共同研究者：北原健二、河合一重、岡本祥正、島 厚司、宮崎仁志、高橋裕昭、敷島敬悟、佐野雄太)

VIII 視神経疾患の治療

今回は視神経疾患で大量のステロイド療法が行われたものを中心に観察した³⁴⁾³⁵⁾。ここではRBN, ION および TON にのみについてふれる。

1. 球後視神経炎 (RBN)

発症後大量のステロイド (prednisolone 換算 60~100mg) を経口あるいは静脈内注入で行なう。4~5日継続し、効果が現われ始めたら20mg 単位ずつ経過をみながら減量し、隔日20mg 投与に至った後中止する。総量は1,500~3,000mg を一応の目安にし、5~10mg などの少量の長期投与は行わないようにする。原因不明のRBNは勿論のこと、多発性硬化症によるものも脱髄に伴う浮腫を除去する目的で同様に投与した。ステロイド剤中止後はビタミン B₁₂製剤などを中心に投薬し、長期に組織の修復をはかった。

2. 虚血性視神経症 (ION)

本症に対しても早期に出来るだけステロイド剤を使用する⁶⁵⁾⁶⁶⁾。ION は高齢者が多いので糖尿病、高血圧など全身状態に留意する必要がある。ION は cytotoxic edema に vasogenic edema が加わったものであり、vasogenic edema には初期にその効果があっても壊死像に陥った部分をも修復することは困難である。

虚血というとすぐに血管拡張剤の使用が考えられる

が、滲流圧を下げずに血管を拡張する薬物はいまだ存在しないから、初期に使用するとかえって浮腫を増悪させる危険がある。滲流圧を上げて病巣部の改善をはかるには、むしろ眼圧を積極的に下げる薬物などを使用する必要がある。血管拡張剤、循環ホルモン剤などは急性期をすぎた1カ月後位から使用すべきである。

3. 外傷性視神経管内視神経損傷 (TON)

TON においては受傷後可及的速やかに大量のステロイド (prednisolone 換算80~100mg) を高浸透圧剤 (グリセオール®, マンニトール®) とともに点滴注入する^{161)~163)}。糖尿病、胃潰瘍などの既往に留意するのは勿論である。約5日間継続して視力などが好転のきざしが出だしたら漸減療法 (約20mg 単位) を行う。40mg になれば経口投与にする。20mg の隔日投与の後中止する。このような積極的薬物療法が終了してもビタミン B₁₂ 剤、総合ビタミン剤、血管拡張剤、循環ホルモン剤、脳組織賦活剤などの長期投与を継続した方がよい。

4. 考按

RBN はすべてステロイド剤大量療法を余儀なくされた。MS に伴うものなどステロイド剤使用に対して批判もあるが、増悪する視力低下を目の前にしてやはりステロイド剤に頼らざるを得ないのが実状であった。しかしステロイド剤使用は短期間にとどめ、少量の長期投与を行ったものはなかった。

ION は初期にはステロイド剤投与を行う。Hayreh⁶⁵⁾⁶⁶⁾ は75% に有効としているが、著者の例ではそれほど効果的ではなかった。病巣に融解壊死像を生ずるためと考えられる。血管拡張剤は早期に投与することを避け、急性期がすぎる1カ月頃からの使用が望ましい。

TON に対しては早期に外科的療法^{49)52)~54)61)}を行うことなく積極的薬物療法がよい。すなわち発症後可及的速やかに高浸透圧剤とともに大量のステロイド剤を点滴注入する。前項では5日以内に開始したデータを示したが、2日以内であれば視力0のものを除き全例に奏効する^{56)~59)}。

最終視力は6カ月と12カ月では明らかに差がある場合もあるので一年間は経過観察すべきである¹⁶⁴⁾。

(共同研究者：北原健二，堀内二彦，國田正矩，河合一重，谷内 修，常岡 寛，岡本祥正，他)

稿を終るにあたり御協力賜った医化学教室松田 誠教授，共同利用研究所山啓治助教授はじめ関係各位に深謝します。また御援助をいただいた眼科教室関係者，慈眼会諸先生ならびに諸先輩，同僚に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) Ochs S, Darlymple D, Richard G: Axoplasmic flow in ventral root nerve fibers of the cat. *Exp Neurol* 5: 340—363, 1962.
- 2) Taylor AC, Weiss P: Demonstration of axonal flow by the movement of tritium labelled protein in mature optic nerve fibers. *Proc Natl Acad Sci USA* 54: 15: 1521—1527, 1965.
- 3) Grafastein B: Transport of protein by gold fish optic nerve fibers. *Science* 157: 196, 1967.
- 4) Karlsson JO, Sjöstrand J: Transport of labelled proteins in the optic nerve and tract of the rabbit. *Brain Res* 11: 431—439, 1968.
- 5) Sjöstrand J, Karlsson JO: Axoplasmic transport in the optic nerve and tract of the rabbit, A biochemical and radioautographic study. *J Neurochem* 16: 833—844, 1969.
- 6) Chihara E: Axoplasmic and nonaxoplasmic transport along the optic pathway of albino rabbits, a theoretical pattern of distribution. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18: 339—345, 1979.
- 7) 千原悦夫: 家兎視路における orthograde fast axoplasmic transport, 理論式との比較, 視束管および視交叉における生理的軸索輸送の可能性について, *日眼* 83: 11—17, 1979.
- 8) 千原悦夫, 本田孔士: 眼科学における軸索輸送, *日眼* 85: 331—349, 1980.
- 9) 千原悦夫: 視神経の軸索輸送, 松崎 浩 編, *眼科 Mook*, 30, 視神経とその疾患, 東京, 金原出版, 30—38, 1986.
- 10) Mizuno A, Miyazaki H, Matsushima S, et al: Slow axonal transport from the degenerated rat retina by kanic acid. *Jikeikai Med J* 30: 135—141, 1983.
- 11) 岡本のぶ子, 古林晴臣, 曾谷尚之: 実験的アレルギー性視神経炎の病理 I, *日眼* 84: 326—330, 1980.
- 12) Attardi DG, Sperry RW: Preferential selection of central pathways by regeneration optic fibers. *Exp Neurol* 7: 46—64, 1963.
- 13) 高坂新一: 神経再生の生化学, *生体の科学* 34(6): 466—473, 1983.
- 14) Fine RE, Bray D: Actin in growing nerve cells. *Nature New Biol* 234: 115—118, 1971.
- 15) McCord JM: Oxygen-derived free radicals in ischemic tissue injury. *New Engl J Med* 312: 159—163, 1985.
- 16) Iriyama K, Yoshiura M, Iwamoto T, et al: Liquid chromatographic determination of uric acid and ascorbic acid in rat retinae after ophthalmic artery and optic nerve ligation.

- Current Eye Res 5: 479—483, 1986.
- 17) **Pulsinelli WA, Brierley JB**: A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. *Stroke* 10: 267—272, 1979.
 - 18) 入山啓治, 岩本武夫: HPLC-ECD 法, 現代化学 177: 16—22, 1985.
 - 19) 吉浦昌彦, 岩本武夫, 入山啓治他: HPLC-ECD 法による組織中尿酸の絶対値測定法, 尿酸 8: 7—13, 1984.
 - 20) **Aoki T, Yoshiura M, Iwamoto T, et al**: Post-mortem changes of uric acid in various rat tissues: Determination of uric acid by reversed-phase high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Anal Biochem* 143: 113—118, 1984.
 - 21) 堀内二彦: 視神経内の血管構築について, 日眼 80: 1160—1178, 1976.
 - 22) **Iriyama K**: Uric acid in ischemic tissues. *Jikeikai Med J* 34: 145—168, 1987.
 - 23) 松崎 浩: 視神経管内構築に関する研究—その形態と機能を中心として—, 日眼 89: 132—161, 1985.
 - 24) **Shikishima K, Mizuno A, Kawai K, et al**: Focal experimental demyelination in monkey optic nerve by lysophosphatidylcholine. *Jpn J Ophthalmol* 29: 429—433, 1985.
 - 25) 松崎 浩, 北原健二, 堀内二彦他: 視神経損傷の実験的研究, 日眼 81: 199—206, 1977.
 - 26) 國田正矩: 視神経損傷の実験的研究(続報), Maxwell 視刺激による VECF, 日眼 85: 485—496, 1981.
 - 27) **Isayama Y, Takahashi T**: Posterior ischemic optic neuropathy II. Histopathology of the idiopathic form. *Ophthalmologica Basel* 187: 8—18, 1983.
 - 28) **Lin H, Ingram WR**: Retrograde degeneration of primary optic fibers in the cat. *Exp Neurol* 44: 21—34, 1974.
 - 29) 若倉雅登: ネコ視神経切断による網膜および視神経変化の形態学的研究, 第1報, 逆行性変性の様式について, 日眼 83: 2255—2270, 1979.
 - 30) **Wakakura M, Uga S, Ishikawa S**: Orthograde axonal transport of optic nerve and injury. —Morphological study—. *Jpn J Ophthalmol* 29: 322—333, 1985.
 - 31) 敷島敬悟, 大木孝太郎, 常岡 寛: 視神経管内視神経の形態学的研究, 日眼 90: 1187—1195, 1986.
 - 32) **Klatzo I**: Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 26: 1—14, 1967.
 - 33) **Fishman RA**: Brain edema. *New Engl J Med* 293: 706—711, 1976.
 - 34) **Fishman RA**: Brain edema: Mechanisms and management., 臨床神経 26: 1268—1274, 1986.
 - 35) 小暮久也: 虚血性神経細胞障害, その機序, 予防と治療の試み, 神経進歩 30: 1122—1127, 1986.
 - 36) 大友英一: 頭部外傷, 脳浮腫, 神経学 6: 174—181, 南江堂, 東京, 1978.
 - 37) 佐野圭司, 畠中 坦: 脳浮腫のステロイド療法, 最近医学 18: 2478—2492, 1963.
 - 38) 畠中 坦, 鎌野秀嗣, 石島武一他: 頭部外傷とステロイド, 日災医誌 7: 345—354, 1964.
 - 39) **Unterberg A, Baethmann AJ**: The Kallikrein kinin system as mediator in vasogenic brain edema. Part 1. Cerebral exposure to bradykinin and plasma. *J Neuro Surg* 61: 87—96, 1984.
 - 40) **Berlin R**: Ueber sebstörungen nach vertetzung des schädels durch stumpfe gewalt. *Ber Ophthalmol Ges Heidel* 8: 9, 1879; *G Jahresb Ophthalmol* 10: 423, 1879.
 - 41) **Pringle JH**: Atrophy of the optic nerve following diffuse violence to the skull. *Brit Med J* 2(No 3233): 1156—1157, 1922.
 - 42) **Barkan O, Barkan H**: Fracture of the optic canal. *Am J Ophthalmol* 11: 767—774, 1928.
 - 43) **Lillie WL, Adson AW**: Unilateral central and annular scotoma produced by callus from fracture extending into optic canal. *Arch Ophthalmol* 12: 500—508, 1934.
 - 44) **Turner JWA**: Indirect injuries of the optic nerve. *Brain* 66: 140—151, 1943.
 - 45) **Hughes B**: Indirect injury of optic nerves and chiasma. *Bull Johns Hopkins Hopit* 111: 98—126, 1962.
 - 46) **Combery D, Goder G**: Beobachtungen zur frage der opticus und chiasmälasionen bei schädeltraumen. *Klin Mbl Augenheilk* 153: 35—46, 1963.
 - 47) **Seitz R**: Atiologie und genese der akuten erblindung als folge stumpfer schäderverletzungen, Ein beitrag zur frage der exploratorischen freilegung des canalis opticus. *Klin Mbl Augenheilk* 143: 414—429, 1963.
 - 48) 生井 浩, 猪俣 孟, 林 順一: 視神経鞘出血の病態, 日眼 76: 2196—2211, 1966.
 - 49) 佐野圭司: 外傷性視覚障害, 日眼 71: 1939—1954, 1967.
 - 50) 井街 譲: 頭部外傷による視神経障害, 日眼 71: 1874—1908, 1967.
 - 51) 鬼頭昭三: 日本における急性球後視神経炎の経過観察と良性多発性硬化症の問題, 日本臨床 28: 2264—2272, 1970.
 - 52) 平川公義, 橋爪敬三: 外傷性視神経損傷, 脳・神経

- 外傷 2: 81—104, 1970.
- 53) 深道義尚: 視神経管骨折の病因と治療. 日眼 71: 1909—1938, 1967.
- 54) Fukado Y: Results in 600 cases of surgical decompression of the optic nerve. XXIII. Concillium Ophthalmologicum. Acta 11: 1136—1138, 1978.
- 55) Matsuzaki H, Kitahara K, Horiuchi T, et al: Traumatic injury of the optic nerve and its experimental study. XXIII. Concillium Ophthalmologicum. Acta 11: 1138—1141, 1978.
- 56) 松崎 浩: 外傷性視神経損傷の治療と視力の予後について. 日眼 85: 824—836, 1981.
- 57) Matsuzaki H, Kunita M, Kawai K: Optic nerve damage in head trauma, clinical and experimental studies. Jpn J Ophthalmol 26: 447—461, 1982.
- 58) 松崎 浩: 外傷性視神経損傷. 松崎 浩編, 眼科 Mook, 30, 視神経とその疾患, 東京, 金原出版, 197—211, 1986.
- 59) 松崎 浩: 外傷性視神経損傷とその臨床. 眼科 28: 621—630, 1986.
- 60) Kline L, Morawetz RB, Swaid SN: Indirect injury of the optic nerve. Neuro-Surgery 14: 756—764, 1984.
- 61) Anderson RL, Panje WR, Gross CE: Optic nerve blindness following blunt forehead trauma. Ophthalmology 89: 445—455, 1982.
- 62) Hayreh SS: Occlusion of the posterior ciliary artery I. Effects on choroidal circulation. Brit J Ophthalmol 56: 719—735, 1972.
- 63) Hayreh SS: Anterior ischemic optic neuropathy. I. Terminology and pathogenesis. Brit J Ophthalmol 58: 955—963, 1974.
- 64) Hayreh SS: Anterior ischemic optic neuropathy. II. Fundus on ophthalmoscope and fluorescein angiography. Brit J Ophthalmol 58: 964—980, 1974.
- 65) Hayreh SS: Anterior ischemic optic neuropathy. III. Treatment, prognosis and differential diagnosis. Brit J Ophthalmol 58: 981—989, 1974.
- 66) Hayreh SS: Anterior Ischemic Optic Neuropathy, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1975.
- 67) Siegert P: Akute ischämie der papille bei arteritis cranialis (temporalis), Klin Mbl Augenheilk 120: 254—273, 1952.
- 68) Kreibitz W: Optikomalazie, die folge eines gefäverschlusses im retrobulbären abschnitt des sehennerven. Klin Mbl Augenheilk 122: 719—732, 1953.
- 69) François J, Verriest G, Baron A: Pseudo-papillitis. Bull Soc Franç. Ophthalmol 69: 36—57, 1957.
- 70) François J, Verriest G, Baron A: Pseudo-papillitis vasculaires. Acta Ophthalmol (Kbh) 35: 32—52, 1957.
- 71) François J: Vasculäre pseudo-papillitis (Ischämische optikus-neuropathie). Klin Mbl Augenheilk 167: 1—18, 1975.
- 72) Miller GR, Smith JL: Ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol 62: 103—115, 1966.
- 73) Miller NR: Anterior ischemic neuropathy: Diagnosis and management. Bull NY Acad Med 56: 643—654, 1980.
- 74) Glaser JS: Ischemic optic neuropathy. Neuro-ophthalmology, New York, Harper & Row Publisher, 87—91, 1978.
- 75) Henkind P, Charles NC, Peason J: Hystopathology of ischemic neuropathy. Am J Ophthalmol 69: 78—90, 1970.
- 76) Sanders MD: Ischemic papillopathy. Trans Ophthalmol Soc UK 91: 369—385, 1971.
- 77) 吉岡久春: 虚血性視神経症について. 臨眼 24: 21—28, 1970.
- 78) 吉岡久春: 虚血性視神経症の病理. 入野田公穂, 松山秀一編, 眼科 Mook, 6, 高血圧と眼, 東京, 金原出版, 196—204, 1979.
- 79) 宇山昌延: 虚血性視神経症, その臨床と病理. 眼科 16: 201—209, 1974.
- 80) 三宅養三: 虚血性視神経症について. 最近の知見から. 眼科 18: 385—393, 1976.
- 81) 三宅養三: 虚血性視神経症の臨床. 入野田公穂, 松山秀一編, 眼科 Mook, 6, 高血圧と眼, 東京, 金原出版, 191—195, 1979.
- 82) 下奥 仁, 宮崎茂雄: 虚血性視神経症, 26例の解析. 臨眼 34: 757—763, 1980.
- 83) 下奥 仁, 宮崎茂雄, 瀬 早苗: 虚血性視神経症. 日本の眼科 54: 113—122, 1983.
- 84) 下奥 仁, 宮崎茂雄: 循環障害による視神経症(前部・後部虚血性視神経症), 松崎 浩編, 眼科 Mook, 30, 視神経とその疾患, 東京, 金原出版, 145—154, 1986.
- 85) 諫山義正, 高橋俊博, 井上正則他: 後部虚血性視神経症, その診断基準について. 眼紀 32: 693—700, 1981.
- 86) 松崎 浩: 虚血性視神経症について. 日本の眼科 53: 101—109, 1982.
- 87) Hedges TR III, Gragoudas ES: Traumatic anterior ischemic optic neuropathy. Ann Ophthalmol 13: 625—628, 1981.
- 88) Duke-Elder: The types of optic neuritis. System of Ophthalmology 12, Henry Kimpton,

- London, 82—104, 1976.
- 89) 鈴木宣民：球後視神経炎の問題点と最近の実態。日眼 77: 498—511, 1975.
 - 90) 井街 譲, 下奥 仁, 可児一孝他：視神経障害を示すものの解析と治療。臨眼 30: 553—569, 1978.
 - 91) 山本俊一, 阿久津行永, 青木 繁：球後視神経炎に対する考察, 統計の見地より。眼臨 73: 741—743, 1979.
 - 92) 藤野 貞：球後視神経炎の概念。松崎 浩編, 眼科 Mook, 30, 視神経とその疾患, 東京, 金原出版, 139—144, 1986.
 - 93) 栗井嗣己, 安武博英, 小野美子他：Optic neuropathy と CT scan。眼紀 32: 144—150, 1981.
 - 94) 安達恵美子：視神経炎の診断と治療。日本の眼科 57: 1037—1045, 1986.
 - 95) Parkin PJ, Hierons R, McDonald WL: Bilateral optic neuritis. Brain 107: 951—964, 1984.
 - 96) Jacobs L, Kinkel PR, Kinkel WR: Silent brain lesions in patients with isolated idiopathic optic neuritis, a clinical and nuclear magnetic resonance imaging study. Arch Neurol 43: 452—455, 1986.
 - 97) 松崎 浩：視神経炎と副鼻腔疾患。眼科 21: 789—795, 1979.
 - 98) 田平 武：視神経の髄鞘—臨床と基礎。神眼 2: 330, 1985.
 - 99) 糸山泰人：ウイルスによる脱髄性疾患の動物モデル。神眼 2: 338—344, 1985.
 - 100) Ashworth B: Chronic demyelinating optic neuritis, a reappraisal. Neuro-Ophthalmol 7: 75—79, 1987.
 - 101) 桑島治三郎：果して鼻性—球後視神経炎は存在するか? 臨眼 9: 991—995, 1955.
 - 102) 桑島治三郎, 渡辺春樹：多発性硬化症をめぐる神経眼科の趨勢。眼科 10: 434—444, 1968.
 - 103) Rudick RA, Jacobs L, Kinkel PR, et al: Isolated idiopathic optic neuritis, analysis of free K-light chains in cerebro spinal fluid and correlation with nuclear magnetic resonance findings. Arch Neurol 43: 456—458, 1986.
 - 104) Ebers GC: Optic neuritis and multiple sclerosis. Arch Neurol 42: 702—703, 1985.
 - 105) 黒田康夫, 柴崎 浩：特発性視神経炎の臨床。神眼 2: 331—337, 1985.
 - 106) 溝田 淳, 安達恵美子, 黒田紀子他：多発性硬化症の眼症状に関する統計的観察。眼臨 40: 1227—1230, 1986.
 - 107) 鈴木宣民, 忍足正之, 黒田紀子：鼻性球後視神経炎の診断について。臨眼 26: 1149—1153, 1972.
 - 108) 井街 譲：鼻性視神経炎の問題。眼臨 73: 64—65, 1979.
 - 109) 三村 治, 中島 崇, 奥沢 巖他：鼻性視神経炎について。眼臨 72: 399—404, 1978.
 - 110) Yae CP, Mann KS, Chan FL: Optic canal syndrome due to posterior ethmoid sinus mucocele. J Neurosurg 65: 871—873, 1986.
 - 111) 田平 武：自己免疫性脱髄性視神経炎。神眼 2: 260—261, 1985.
 - 112) 齊田孝彦：自己免疫性脱髄性神経炎。神経進歩 26: 311—322, 1982.
 - 113) 小沢恭子, 碁磐奇久, 齊田孝彦：免疫性視神経脱髄—家兎網膜上有髄神経を用いた研究。神眼 2: 355—363, 1985.
 - 114) Halliday AM, McDonald WI, Mushin J: Delayed visual evoked response in optic neuritis. Lancet 1: 982—985, 1972.
 - 115) Adachi-Usami E, Kellarman FJ, Makabe R: VER threshold in different stages of optic neuritis. Ophthalmic Res 4: 284—297, 1973.
 - 116) Halliday AM, McDonald WJ, Mushin J: Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. Brit Med J 15: 661—664, 1973.
 - 117) Asselman P, Chadwick, DW, Marsden CD: Visual evoked responses in the diagnosis and management of patients suspected of multiple sclerosis. Brain 98: 261—282, 1975.
 - 118) Halliday AM, Halliday E, Kriss A, et al: The pattern-evoked potential in compression of the anterior visual pathways. Brain 99: 357—374, 1976.
 - 119) Regan D, Milner BA, Heron JR: Delayed visual perception and delayed visual evoked potentials in the spinal form of multiple sclerosis and in retrobulbar neuritis. Brain 99: 43—66, 1976.
 - 120) Shahrokhi F, Chiappa KH, Young RR: Pattern shift visual evoked responses: Two hundred patients with optic neuritis and/or multiple sclerosis. Arch Neurol 35: 65—71, 1978.
 - 121) Glaser JS, Laflamme P: The visual evoked response methodology and application in optic nerve disease in Topics in Neuro-Ophthalmology in Thompson HS, (ed), Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1979.
 - 122) 小口芳久：視神経炎と VEP。眼科 21: 805—812, 1979.
 - 123) 河村弘庸, 天野恵市, 伊関 洋他：外傷性視神経損傷における視覚誘発電位 (VEP) について。眼臨 73: 722—730, 1979.
 - 124) Bilbool N, Kaitz M, Feinsod M, et al: Visual evoked potentials in experimental allergic encephalomyelitis. Neuroscience 60: 105—115, 1980.
 - 125) 山森真紀, 黒田紀子, 千葉弥幸他：脱髄疾患と他の

- 視神経疾患における Pattern VEP の比較. 眼臨 75: 987—991, 1981.
- 126) 入江純二: TV pattern reversal VEP の研究. VEP の digital 処理. 日眼 85: 502—509, 1981.
- 127) 入江純二, 河合一重, 松崎 浩: TV pattern reversal VEP を用いた他覚的視力に関する研究 (第1報). 屈折力測定および臨床応用. 日災医誌 29: 544—550, 1981.
- 128) 入江純二, 河合一重, 松崎 浩: TV pattern reversal VEP を用いた他覚的視力測定の研究 (第2報). 入力と出力の位相ずれ. 眼紀 32: 1822—1830, 1981.
- 129) 入江純二, 島 厚司, 河合一重他: Fourier 処理による VEP の解析時間変調における矩形波と正弦波の差について. 眼紀 33: 1600—1603, 1982.
- 130) 大沼貴弘: 視神経疾患のチェッカーボードパターンリバーサル VEP. 日眼 86: 2190—2197, 1982.
- 131) **Lennerstrand G, Stendahl-Brodin L**: Pattern VEP in two immunochemical subtypes of optic neuritis. *Acta Ophthalmologica* 60: 313—324, 1982.
- 132) 大野 仁, 入江純二, 河合一重他: 左右半視野刺激による VEP 位相特性. 神眼 3(1): 43—48, 1986.
- 133) 安達恵美子: 視神経疾患の電気生理. 松崎 浩編, 眼科 Mook, 30, 視神経とその疾患, 東京, 金原出版, 270—278, 1986.
- 134) 柿栖米次, 安達恵美子, 溝田 淳: 特発性硬化症における視神経炎と VEP. 日眼 91: 230—234, 1987.
- 135) **Koellner H**: Die stoerungen des farbensesinnes. Ihre Klinische Bedeutung und Ihre Diagnose. Berlin, Karger, 1912.
- 136) **Verriest G**: Further studies on acquired deficiency of color discrimination. *J Opt Soc Am* 53: 185—195, 1963.
- 137) **Verriest G**: Classification of acquired color vision defects. In: Congenital and acquired color vision defects. (Pokorny J, et al, eds), New York, Grune & Stratton, 77—81, 1979.
- 138) 関 亮, 太田安雄, 福田忠俊: Panel D-15 test による色覚検査成績. 日眼 68: 1312—1323, 1964.
- 139) 太田安雄, 倉田浩二: 後天性色覚異常に関する研究. 視神経より中枢に至る視神経障害の色覚に就いて. 日眼 71: 771—778, 1967.
- 140) **Wildberger GHG, Van Lith GHM**: Color vision and visually evoked response in the recovered period of optic neuritis. *Mod Prob Ophthalmol* 17: 320—324, 1976.
- 141) 上総良三: Farnsworth-Munsell 100 hue test による視神経疾患の色覚異常の検討. 第1報. 視力視野との相関. 眼紀 34: 1044—1048, 1983.
- 142) 西牟田真理, 北原健二: 視神経疾患の色相配列検査について. 神眼 1: 35—40, 1984.
- 143) 太田安雄: 視神経疾患. 市川 宏編, 眼科 Mook, 16, 色覚異常, 東京, 金原出版, 202—211, 1982.
- 144) **Ohta Y**: Studies on the acquired anomalous colour vision. Colour vision anomalies in patients with lesions of the retina, optic chiasma, and post-occipital center. *Color* 69, Göttingen, Musterschmidt Verlag, 88—96, 1970.
- 145) 北原健二: Farnsworth-Munsell 100 hue test の解析. 日眼 89: 544—547, 1089—1093, 1151—1155, 90: 229—232, 1984—1985.
- 146) **Thornton JE, Pugh EN Jr**: Red/green color opponency at detection threshold. *Science* 219: 191—193, 1983.
- 147) 島 厚司: 骨性視神経管管腔の計測. 眼紀 35: 367—373, 1984.
- 148) **Padmos P, Haaijman JJ, Sperkreijse H**: Visually evoked cortical potentials to patterned stimuli in monkey and man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 35: 153—163, 1973.
- 149) **Short RA, Lieb JP, Wilson WA**: Effects of light intensity and edge density on visually evoked potentials in rhesus monkeys. *Psychophysiology* 14: 531—536, 1977.
- 150) **Perryman KM, Lindley DB**: Visual responses in geniculostriate and pulvinar-extrastriate systems to patterned and unpatterned stimuli in squirrel monkeys. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 42: 157—177, 1977.
- 151) **Poggio GF, Doty RW, Talbot H**: Foveal striate cortex of behaving monkey: Single-neuron responses to square-wave gratings during fixation of gaze. *J Neurophysiol* 40: 1369—1391, 1977.
- 152) **Von del Marel H, Dagnelie G, Sperkreijse H**: Pattern evoked potentials in awake rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20: 457—466, 1981.
- 153) **Skene JHP, Willard M**: Changes in axonally transported proteins during axon regeneration in toad retinal ganglion cells. *J Cell Biol* 89: 86—95, 1981.
- 154) **Skene JHP, Willard M**: Axonally transported proteins associated with axon growth in rabbit central and peripheral nervous systems. *J Cell Biol* 89: 96—103, 1981.
- 155) **Skene JHP, Willard M**: Characteristics of growth-associated polypeptides in regenerating toad retinal ganglion cell axons. *J Neurosci* 1: 419—426, 1981.
- 156) **Ullrich A, Shine J, Chirgwin J, et al**: Rat insulin genes: Construction of plasmids

- containing the coding sequences. *Science* 196: 1313—1319, 1977.
- 157) **Dahlström A**: Effect of colchicine on transport of amine storage granules in sympathetic nerves of rat. *Eur J Pharmacol* 5: 111—113, 1986.
- 158) **Kreutzberg GW**: Neuronal dynamics and axonal flow IV. Blockage of intra-axonal enzyme transport by colchicine. *Proc Natl Acad Sci* 62: 722—728, 1969.
- 159) **Perišić M, Cuénod M**: Synaptic transmission depressed by colchicine block ade of axoplasmic flow. *Science* 175: 1140—1142, 1972.
- 160) **Aaby AA, Kushner BJ**: Acquired and progressive myelinated nerve fibers. *Arch Ophthalmol* 103: 542—544, 1985.
- 161) **Yash TL**: Treatment of experimental focal cerebral ischemia with manitol. *J Neurosurg* 66: 109—115, 1987.
- 162) **Fishman RA**: Steroid in the treatment of brain edema. *N Engl J Med* 306: 359—369, 1982.
- 163) 溝井和夫, 鈴木二郎: 脳浮腫の予防・治療. *神経進歩* 28: 629—643, 1984.
- 164) 堀内二彦, 河合一重, 松崎 浩: 視覚路障害の診断と限界. *眼科* 28: 1061—1067, 1986.
-