

点滅背景光上の増分閾値測定による青錐体系機能の評価

寺崎 浩子, 広瀬 浩士, 鈴木 祐子

名古屋大学医学部眼科学教室

要 約

短い露光時間の青色刺激光の閾値を測定する際、黄色順応光とは別に、刺激光と同色の第2の背景光を点灯させて、その背景光の輝度の変化に対する刺激光の閾値を、正常者といくつかの視神経、網膜疾患について測定した。正常若年者では、長波長刺激光を用いた測定で報告されていると同様に、青色背景光をフラッシュさせないで変化させた場合に得られた直線的な反応と異なり、ある輝度から急峻に上昇するという曲線が得られた。一方、視神経乳頭炎の回復期、糖尿病網膜症、中心性漿液性網脈絡膜症では、その病期や眼底の状態により曲線が上方に偏位するパターンと右上方に偏位するパターンがあり、本法が中間透光体の変化との鑑別や網膜の層別検査として有用である可能性が示唆された。(日眼会誌 97: 986—993, 1993)

キーワード：青錐体系機能，増分閾値，視路異常の層別診断

The Assessment of Blue Mechanism by Measuring the Threshold Versus Intensity Curve under Flashed Background

Hiroko Terasaki, Hiroshi Hirose and Yuko Suzuki

Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine

Abstract

The threshold versus intensity curve with brief blue stimuli with a flashing background of the same wavelength was measured in normal subjects and subjects with several kinds of optic nerve and retinal diseases. In young normal subjects the threshold curve rose sharply away from the line measured under the same conditions but without flashing blue background, as has been reported in measurements with light of long wavelengths. In the convalescent stage of optic neuritis, diabetic retinopathy, and central serous chorioretinopathy, the threshold curves presented two patterns; one pattern was shifted upward and the other shifted upward and to the right. We suggest that this method with short wavelength light is useful in differentiating retinal diseases from the change of optic media, and for layer-by-layer diagnosis of retinal diseases. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 986—993, 1993)

Key words: Blue cone mechanism, Increment threshold, Layer-by-layer diagnosis

I 緒 言

多くの網膜疾患で青メカニズムの感度が他のメカニ

ズムに比較して特異的に低下することはよく知られており^{1)~3)}、これまで青メカニズムの評価には、いろいろな心理物理学的手法が用いられている。

別刷請求先：466 名古屋市昭和区鶴舞町 65 名古屋大学医学部眼科学教室 寺崎 浩子
(平成4年9月28日受付，平成5年3月15日改訂受理)

Reprint requests to: Hiroko Terasaki, M.D. Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466, Japan

(Received September, 28, 1992 and accepted in revised form March 15, 1993)

今回我々は、背景光を点滅させ、その明るさを変化させた際の、青色刺激光の閾値上の反応を臨床的に使用可能な条件を設定して測定し、正常者と各種の網膜疾患がどのような態度を示すか検討した。

すなわち、短い露光時間の刺激光の閾値を測定する際、順応光とは別に、長く露光される第2の背景光を点灯させると、背景光の輝度の変化に対し、刺激光の閾値は直線的には変化せず、ある輝度から急峻に上昇するという反応が知られている。この反応は、古くは Alpern⁴⁾が“cone saturation”として視細胞レベルの反応であると述べたが、その後、Finkelstein⁵⁾により opponent mechanismを介する反応であることが証明された。このような研究は、ほとんどが長波長の光を用いた検査であり、網膜疾患に対しては、刺激光に短波長を用いた検査が有用である可能性を Hood^{6,7)}も指摘しているが、臨床的に多くの症例について検討された報告はない。

我々は、通常青色光の閾値検査に比較して、この反応は、網膜疾患のより初期の障害を捕える可能性があることを期待して、いくつかの代表的な網膜、視神経疾患について、視力の良好な症例に本方法を行ってその有用性を検討した。

II 方 法

検査装置を図1に示す。光源は500 W キセノンランプで3系の Maxwell 視の光路からなる。第1系より1°の青色テスト光(これを Hood⁶⁾にならってプロウプという)、第2系より2°の同色のフラッシュする背景光(これを Hood⁶⁾にならってフラッシュという)、第3系より視角13°の黄色定常順応光(3.6 log troland (td))がプリズムをとおして合成され、2°の人工瞳孔を介して Maxwell 視された。この順応光の輝度は、正常者による検査において、青メカニズム以外の反応が曲線に介入してこないレベルが必要で、Hood⁶⁾が報告したよりも高い輝度の順応光を露光した方が安定した曲線が得られた。青色光の主波長は439 nm (半値幅17 nm)、黄色定常順応光はモノクロメーターを用いて600 nm に設定した。フラッシュの露光時間は500 ms、プロウプの露光時間は50 ms とし、フラッシュとプロウプは同期させて点灯した(図2)。フラッシュとプロウプの間隔は2秒としたが、残像が完全に消失するのに時間を要する症例では3秒とした。

測定は、まずプロウプ、フラッシュのみのそれぞれの閾値を求めた。次にフラッシュ光の輝度を、測定さ

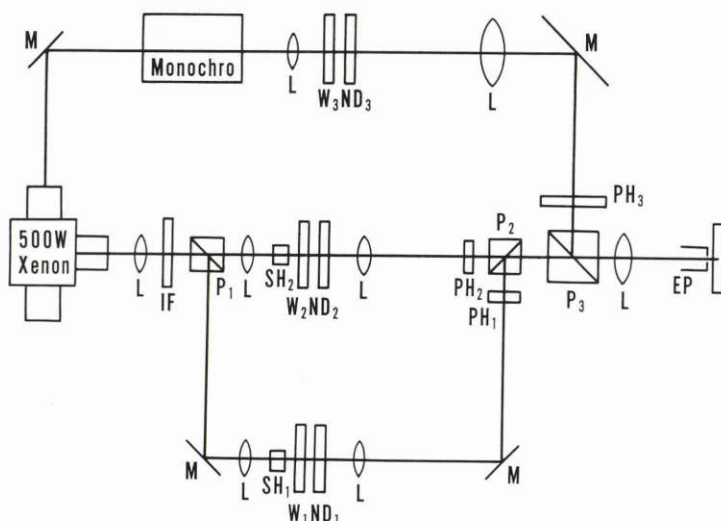


図1 検査装置を示す。

光源は500 W キセノンランプ、光学系は3チャンネルの Maxwell 系からなる。
Xenon: 500 w キセノンランプ、L: レンズ、IF: 干渉フィルター、ND: neutral density filter, W: optical wedge, SH: シャッター、P: プリズム、M: ミラー、PH: 示標パターン、EP: 人工瞳孔。

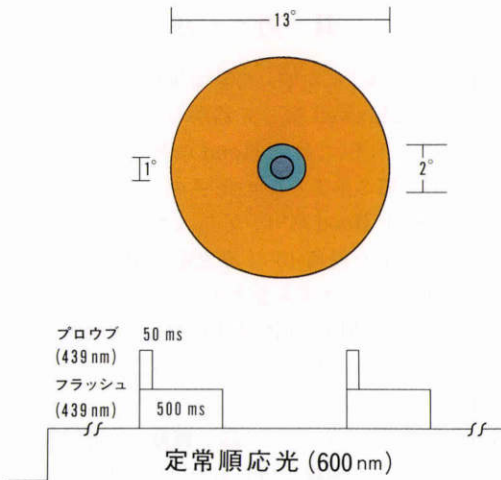


図2 測定示標と露光時間を示す。

れたフラッシュ単独の閾値から約 $0.25 \log \text{td}$ ずつ上昇させ、フラッシュ光の各明るさでのプロウプの閾値（プロウプ-フラッシュ閾値）を測定した。

被検者には、検査内容について十分に説明し、自由意志に基づく同意を得ている。

III 結 果

30歳以下の、正視か3D以下の近視にとどまる正常若年者6名について行った結果を示す(図3)。横軸にはフラッシュする青色背景光の輝度を、縦軸にはフラッシュの各輝度の時のプロウプの増分閾値の平均と標準偏差を示す。正常者では、背景のフラッシュの輝度の上昇につれてプロウプの閾値は曲線をなして上昇し、フラッシュの閾値から約 $1 \log \text{td}$ 輝度の高い領域よりさらに急峻に上昇した。フラッシュの輝度が高くなると別の曲線が介入してくるのがみられた。輝度の高いところでは標準偏差がやや大きい。

次に典型的な曲線が得られた正常者1名について、2°の青色光の輝度のみ同様に上昇させフラッシュさせず、常に露光した際のプロウプの閾値を測定した。この場合には急峻な曲線は示さず直線的に上昇した(図4)。

以下、視力が良好な視神経炎、中心性漿液性網脈絡膜症、糖尿病患者について測定したプロウプ-フラッシュ閾値の結果を示す。

症例1は20歳、女性。原因不明の右眼の視神経乳頭炎の回復期で視力は1.2。臨床色覚検査において、標準色覚表後天異常用(SPP-2)およびLanthony's New

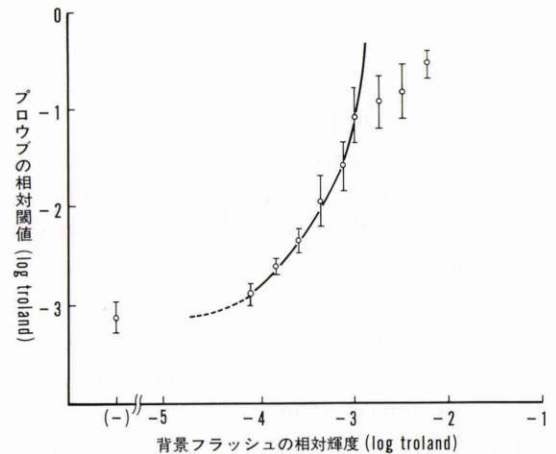


図3 30歳以下の正常若年者6名のプロウプ-フラッシュ閾値の各背景輝度における平均値(白丸)±標準偏差。

横軸には背景フラッシュの輝度変化を示す。縦軸にはフラッシュの各輝度の時のプロウプの増分閾値を示す。正常者においては、背景のフラッシュの輝度の上昇につれてプロウプの閾値は曲線をなして上昇した。フラッシュの輝度が高くなると別の曲線が介入してくるのがみられた。

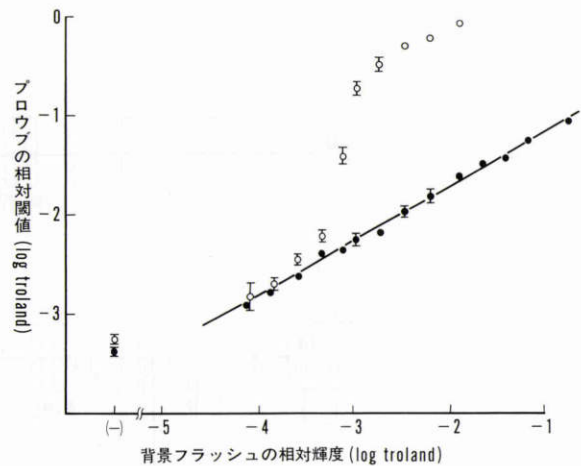


図4 26歳正常者のプロウプ-フラッシュ閾値(白丸)。

同症例の2°の青色背景光の輝度のみ同様に上昇させフラッシュさせず、常に露光した際のプロウプの閾値(黒丸)。後者では、急峻に上昇する曲線は示さず直線的に上昇した。

Color Test (NCT) では正常, Farnsworth-Munsell 100-Hue Test (100-Hue Test) では、右眼の総偏差点

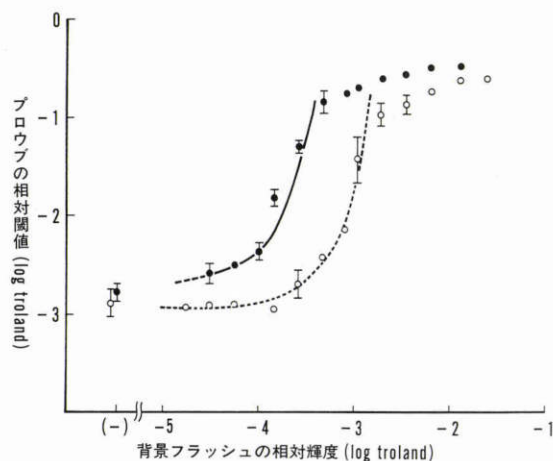


図5 症例1, 20歳女性.

右眼(黒丸)の視神経乳頭炎の回復期, ブロウプ, フラッシュのみの閾値にはほとんど差がみられなかったにもかかわらず, 健眼(白丸)に得られた曲線と比較して早期からブロウプの急峻な閾値の上昇がみられた。

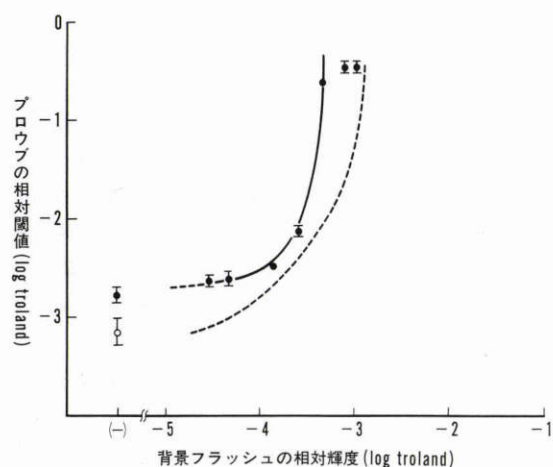


図6 症例2, 45歳女性.

多発性硬化症による両眼の球後視神経炎の回復期, 左眼のブロウプ-フラッシュ閾値(黒丸)は, 正常者の曲線(点線)に比較して曲線の立ち上がりより急峻になっている。

は42であった。ブロウプ, フラッシュのみの閾値にはほとんど差がみられなかったにもかかわらず, 健眼で得られた曲線と比較して早期からブロウプの急峻な閾値の上昇がみられた(図5)。

症例2は45歳, 女性。多発性硬化症による両眼性の球後視神経炎の回復期で, 視力は右1.0, 左1.2。

100-Hue Testで総偏差点282を示した右眼では, ブロウプの閾値は著明に上昇していてブロウプ, フラッシュそれぞれの閾値のみしか測定できなかった。左眼は100-Hue Testで総偏差点188, 軸は不明, NCT, SPP-2では正常であった。ブロウプの閾値は正常者と比較してやや上昇がみられたが, フラッシュの閾値には差はなかった。左眼におけるブロウプ-フラッシュ閾値は正常者の曲線に比較して曲線の立ち上がりがより急峻になっているのがみられた(図6)。

以上のように, 我々が検査した視神経炎の2症例では, ブロウプ-フラッシュ閾値は健眼または正常者に比較して曲線は鋭く立ち上がることがわかった。

次に, 中心性漿液性網脈絡膜症の症例に行ったブロウプ-フラッシュ閾値の結果を示す。5症例には, 新鮮な漿液性剝離の存在する時期と検眼鏡的に剝離の消失後2週間から1か月の間の2回の検査を行った。5症例のうち3症例は, 漿液性剝離の存在する時期には患眼のブロウプの閾値は著明に上昇していて, 患眼の閾値曲線を求めることはできなかった。閾値曲線が得られた2症例は, 患眼の視力はともに1.0, NCTの分離検査で総得点2~4の軽度な青黄異常を示す症例であったが, ブロウプ-フラッシュ閾値曲線は右上方へ偏位し, 正常者にみられたような急峻な曲線は得られなかった。そのうちの1例(症例3)を代表として図に示す(図7)。漿液性剝離の消失後検査した5症例にお

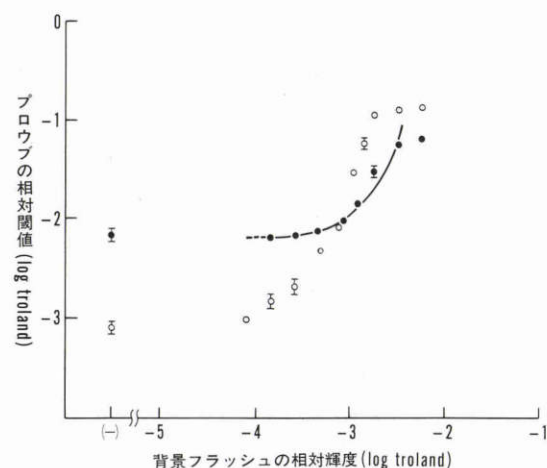


図7 症例3, 41歳男性.

漿液性剝離の存在する時期に曲線が得られた中心性漿液性網脈絡膜症のブロウプ-フラッシュ閾値の結果。曲線は右上方へシフトし, 正常者にみられたような急峻な曲線は得られなかった。患眼: 黒丸, 健眼: 白丸。

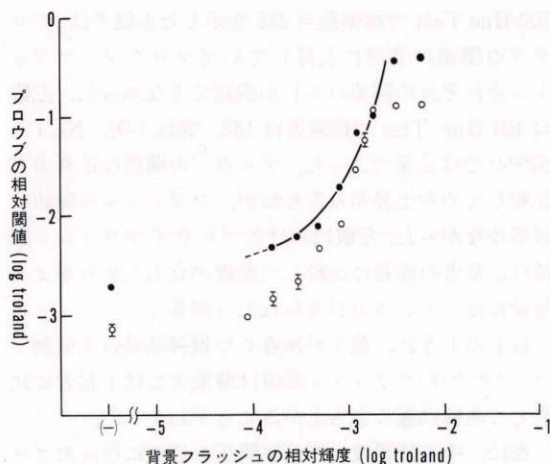


図8 同症例の漿液性剝離の消失2週間後に得られた曲線。

急峻なパターンを回復したが、健眼を上方へ平行移動した位置に存在した。患眼：黒丸、健眼：白丸。

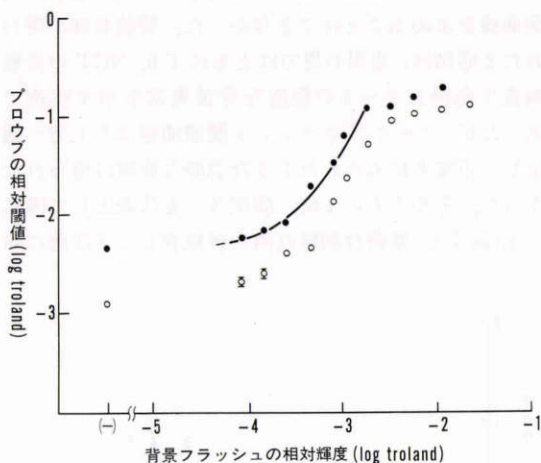


図9 症例4, 47歳男性。

中心性漿液性網脈絡膜症の漿液性剝離の消失2週間後に得られた曲線、症例3と同様に上方に主に偏位している。患眼：黒丸、健眼：白丸。

いては、臨床色覚検査ではほとんど正常か軽度の青黄異常を示すのみとなり、プロウプのみの閾値も低下したが、依然として健眼との差は認められた。曲線は急峻なパターンを回復したが、健眼を主に上方へ平行移動した位置に存在した(図8)。漿液性剝離の消失2週間後にみられた上方移動のパターンは、5か月後に再検査した症例4では、健眼と同じ曲線に復していた(図9, 10)。しかし、剝離範囲の最も大きかった症例では、

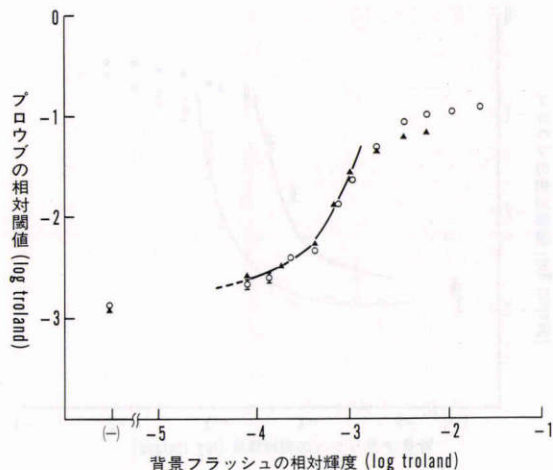


図10 症例4の5か月後に得られた曲線(黒三角)。健眼(白丸)との差は認められない。

検眼鏡的に漿液性剝離を認めない時期においても、他の4例の治癒期とは異なり、漿液性剝離の存在する時期と同様のなだらかな曲線を示した。この症例では100-Hue TestおよびNCTでも著明な青黄異常を示し、検眼鏡の治癒期にも残存した。

後天性青黄異常を示す典型的な疾患の一つに糖尿病網膜症がある。今回は検眼鏡的、および蛍光眼底撮影上網膜症を認めない2症例と単純網膜症4症例の検査を行った。視力は、全例1.0以上である。臨床色覚検査では、NCTは正常で、100-Hue Testでも総偏差点の正常範囲を越える症例はあったが、軽度の異常であった。SPP-2では全例が正常であった。

プロウプ-フラッシュ閾値曲線において、網膜症の認められないものでは正常眼との差を見出すことはできなかった。単純網膜症のうち2例では、曲線は上方右方にシフトし、急峻な立ち上がりが少なくなった。この2例とも眼底は点状出血を示し、蛍光眼底撮影で僅かな黄斑浮腫が認められた症例である。そのうちの1例である症例5を示す(図11, 12)。他の2例ではプロウプのみの閾値には正常のものと著明に上昇したものがあったが、いずれも正常者の曲線よりもフラッシュの輝度の低いところでプロウプの閾値の上昇がみられた。そのうち、症例6の眼底写真と得られた曲線を図に示す(図13, 14)。このように糖尿病網膜症においては曲線の変化には二つのタイプがある可能性が示された。

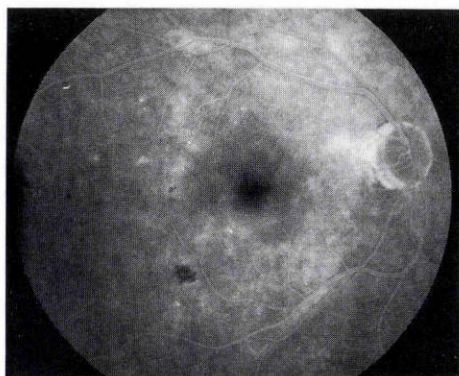


図 11 症例 5, 単純網膜症を示す 50 歳のインスリン非依存性糖尿病症例の蛍光眼底写真。
検眼鏡的には明らかではなかったが、僅かな黄斑浮腫が認められた。

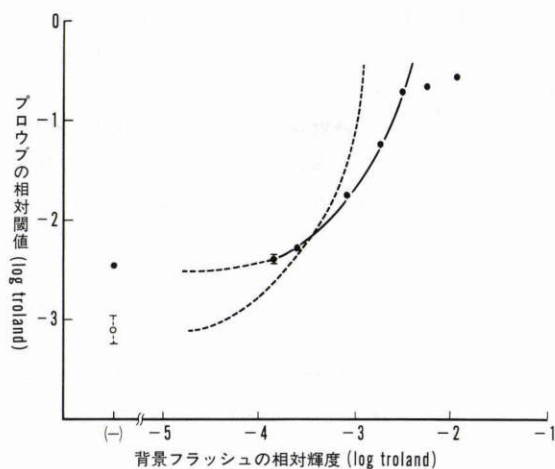


図 12 症例 5 に得られた曲線。

(黒丸)では、曲線は上方右方にシフトし急峻な立ち上がりが見えなくなった。点線は正常若年者 6 名の平均。

IV 考 按

短い光を認識する閾値は、背景を定常光にした場合と点滅させた場合では異なる。すなわち、常時点灯している背景光の輝度を変化させた場合、中、長波長メカニズムでは、その増分閾値は、Weber の法則に従って傾き 1 の直線になるといわれている。一方、定常順応光とは別に第 2 の背景光を点灯させ、それを点滅させた場合にはある輝度から直線から離れて急峻に上昇する曲線となる⁸⁾。黄色順応光上の明るさ変化に対する増分閾値は、他の順応光上での閾値の示す態度と異なり、直線の傾きは 1 にならないといわれているが⁹⁾。

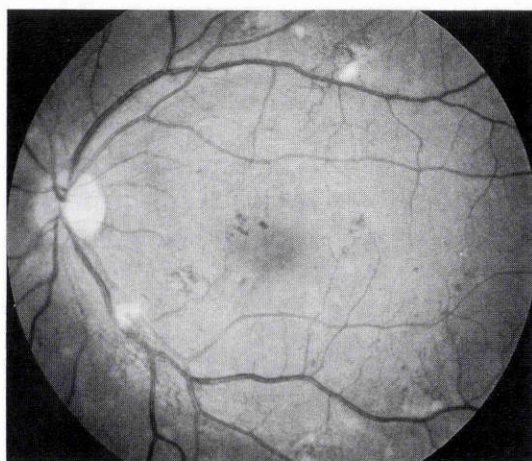


図 13 症例 6, 22 歳のインスリン依存性糖尿病症例の眼底写真。

綿花様白斑と網膜内細小血管異常を認める。

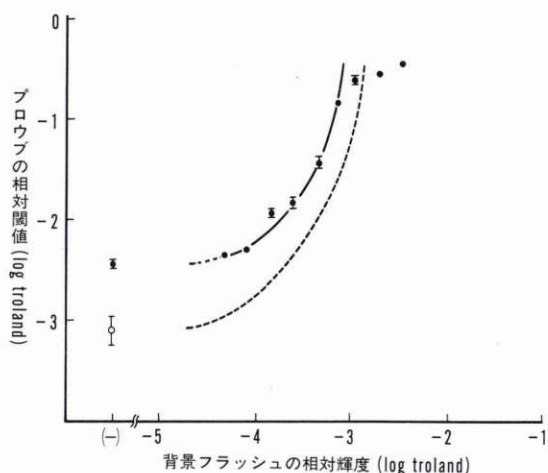


図 14 症例 6 に得られた曲線 (黒丸)。

正常者の曲線 (点線) よりもフラッシュの輝度の低い所でプロウプの閾値の上昇がみられた。

定常順応光上で刺激光と同色の第 2 の背景光を常時露光した今回の実験でも、傾きの小さい直線になることがわかった。一方、第 2 の背景光を点滅させるとこの直線とは異なり、急峻に上昇する曲線が得られた。

この点滅する背景光に対する短い露光時間の刺激光が示す態度は、Alpern⁴⁾により“cone saturation”と呼ばれ、個々の receptor の saturation のために生じると考えられていたが、後の Finkelstein ら⁵⁾の実験により opponent process を含む、より広範囲の色覚機構の反応であることが示された。曲線は、急峻に上昇した

後、フラッシュの輝度の高いところで、別の曲線が介入してくるのがみられたが、これは、我々の用いた3.6 log tdの順応光においては、Hoodら⁹⁾の用いた順応光よりも輝度は高いものの、中、長波長メカニズムをすべて抑制しているのではないため、刺激光の輝度が高くなると、これら中、長波長メカニズムの曲線への介入がみられると考えられた。Finkelsteinら⁵⁾の長波長メカニズムにおける測定でも、高いフラッシュの輝度における測定では、曲線はプラトーになるので、一つのメカニズムを評価するためには、低いフラッシュの輝度の領域でのプロウプの閾値曲線を評価すべきであると述べている。

この方法を臨床的に応用するにあたり、Hoodら¹⁰⁾はいくつかの利点を述べている。第1に多数の背景光により閾値を調べる場合に比較して検査時間が短くてすむこと、第2に閾値は特徴的な曲線で示され、疾患の種類によりパターンで分類することが可能であることであり、網膜疾患においては、その障害のパターンに二つのモデルが仮定された⁶⁾¹¹⁾。すなわち、絶対的感度の低下と増分感度のみの低下に分けられると考えられた。

今回検査した視神経炎の症例では明らかな増分感度の低下がみられ、背景輝度の上昇に伴い著明になった。一方、漿液性剝離の存在する時期の中心性漿液性網脈絡膜症では曲線は上方のみではなく右方にもシフトして、露光された光全体の効果の低下が示唆された。糖尿病網膜症では二つのタイプがみられ、一つのタイプでは漿液性剝離のある時期の中心性漿液性網脈絡膜症と同じパターンを示した。中心性漿液性網脈絡膜症では、漿液性剝離のためにreceptorの配列の方向が変化し¹²⁾、Stiles-Crawford効果がみられるか、蛋白成分に富んだ網膜下液が存在するために短波長の光が散乱吸収されると考えられるので、糖尿病網膜症においてもこのような変化を示す症例は黄斑浮腫が中心部にまで及んでいるものと思われた。しかしながら、このようなタイプの曲線の変化は、中間透光体の黄色化によっても生じることが考えられ、健眼との比較ができないような疾患の場合には、正常者との比較だけでは、鑑別が難しい場合もあると考えられた。一方、糖尿病網膜症でみられたもう一つのパターンは、主に増分感度の低下を示した。背景輝度が高くなるに従い閾値の上昇がみられたこれらの症例は、綿花様白斑がみられたインスリン依存性糖尿病の症例であった。

網膜の層別に考えると、視神経炎や、綿花様白斑のみられる糖尿病網膜症では、病変は主に網膜の内層にあると考えられる。今回の結果では、これらの症例には、主に増分感度の低下がみられた。Opponent processを介するといわれている⁵⁾本方法の閾値測定では、網膜内層の障害により刺激光に対する反応性は、低下するものと考えられる。

一方、漿液性剝離の存在する時期の中心性漿液性網脈絡膜症や黄斑浮腫のある症例では、病変に主に網膜外層に存在する。今回の結果では、これらの症例には、先にも述べたように絶対感度の低下を示すパターンがみられた。このように、本方法においては、障害された網膜の層別に異なるパターンを示す可能性のあることから、層別診断としての可能性が示唆された。

ここで漿液性剝離が消失した時期の中心性漿液性網脈絡膜症の結果を考えてみると、この時期には増分感度の低下のみが主にみられ、視神経炎や虚血性変化の考えられた糖尿病網膜症と同じパターンであったことから類推すると、漿液性剝離の消失後も青錐体系機能の障害が残存し、しかもそれは主に網膜の内層の障害である可能性が示唆された。電気生理学的にも、回復期の中心性漿液性網脈絡膜症において、網膜内層の機能障害を示す報告¹³⁾があり、興味深い。

このように、二つのタイプの曲線のパターンの変化は、網膜疾患に伴う後天性青黄異常の障害のメカニズムを考えるのに有用と思われた。また、この方法は簡便であるにもかかわらず、臨床色覚検査で正常に示される軽度の色覚異常でも異常が検出される可能性があることから、臨床的にも有用であると考えた。本方法は、青錐体系機能の僅かな変化を捕えることを主な目的とするものであり、今後、症例ごとの比較を行うためには、まず正常者の加齢変化¹⁴⁾¹⁵⁾を検討しなければならないと考えられた。

稿を終えるにあたり、ご校閲を賜りました栗屋 忍教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Greenstein VC, Hood DC, Ritch R, Steinberger D, Carr RE: S (blue) cone pathway vulnerability in retinitis pigmentosa, diabetes and glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 30: 1732-1737, 1989.
- 2) Marrè M, Marrè E: Different types of acquired colour vision deficiencies on the base of CVM patterns in dependence upon the fixa-

- tion mode of the diseased eye. *Mod Prob Ophthalmol* 19: 248—252, 1978.
- 3) **Adams AJ, Zisman F, Ai E, Bresnick G**: Macular edema reduces B cone sensitivity in diabetics. *Appl Optics* 26: 1455—1457, 1987.
 - 4) **Alpern BM, Rushton WAH, Torii S**: Signals from cones. *J Physiol* 207: 463—475, 1970.
 - 5) **Finkelstein MA, Hood DC**: Cone system saturation: More than one stage of sensitivity loss. *Vision Res* 21: 319—328, 1981.
 - 6) **Hood DC, Benimoff NI, Greenstein VC**: The response range of the blue-cone pathway: A source of vulnerability to disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 864—867, 1984.
 - 7) **Hood DC, Greenstein VC**: Blue (S) cone pathway vulnerability: A test of a fragile receptor hypothesis. *Appl Optics* 27: 1025—1029, 1988.
 - 8) **Hood DC, Finkelstein MA, Buckingham E**: Physiological tests of models of the response function. *Vision Res* 19: 401—406, 1979.
 - 9) **Yeh T, Smith VC, Pokorny J**: The effect of background luminance on cone sensitivity functions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 2077—2086, 1989.
 - 10) **Hood DC, Greenstein VC**: An approach to testing alternative hypotheses of changes in visual sensitivity due to retinal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 23: 96—101, 1982.
 - 11) **Greenstein VC, Hood DC, Campbell CJ**: The use of flash-on-flash paradigm to assess sensitivity changes due to retinal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 23: 102—112, 1982.
 - 12) 向野利彦, 沖坂重邦: 中心性漿液性脈絡網膜症. *眼科* 32: 430—431, 1990.
 - 13) **Miyake Y, Shiroyama N, Ohta I, Horiguchi M**: Local macular electroretinographic responses in idiopathic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 106: 546—550, 1988.
 - 14) **Pokorny J, Smith VC, Lutze M**: Aging of human lens. *Appl Optics* 26: 1437—1440, 1987.
 - 15) **van Norren D, Vos JJ**: Spectral transmission of the human ocular media. *Vision Res* 14: 1237—1244, 1974.
-