

## Diisopropyl fluorophosphate 飛入眼の調節機能

中村 芳子<sup>1)</sup>, 木下 茂<sup>2)</sup><sup>1)</sup>NTT 大阪中央健康管理所, <sup>2)</sup>京都府立医科大学眼科学教室

## 要 約

31歳男性で、事故により diisopropyl fluorophosphate が両眼に飛入した症例の調節機能を、赤外線オプトメーターを用いて長期にわたり検査することができたので報告した。初診時、等速度応答(準静的特性)、連続ステップ応答(動特性)で調節弛緩の遅れを認めたが、発症後1か月以内に回復した。また、初診時から dark focus of accommodation の近方偏位が見られ、その連続測定では、急速な近方への偏位と、その後続く急速な戻りが繰り返し出現するという特異な調節波形が観察された。この所見は、3ジオプターの近見負荷後の測定において一層顕著であった。このような dark focus of

accommodation における著しい調節変動は、発症後3か月目にはかなり軽快したが、近方偏位は発症後13か月目にも認められた。以上の経過から、末梢性の副交感神経刺激状態においては、dark focus of accommodation の近方偏位としてのみ、調節機能異常が発現し得る可能性が示唆された。(日眼会誌 98:983-988, 1994)

キーワード: Diisopropyl fluorophosphate, Dark focus of accommodation, 調節機能, 赤外線オプトメーター, 副交感神経刺激状態

## Accommodative Function in Eyes Exposed to Diisopropyl fluorophosphate

Yoshiko Nakamura<sup>1)</sup> and Shigeru Kinoshita<sup>2)</sup><sup>1)</sup>NTT Osaka Central Health Administration Center<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

## Abstract

Using a computer-assisted infrared optometer we studied the long-term accommodative behavior in a 31-year-old man whose eyes had been accidentally exposed to diisopropyl fluorophosphate vapor. The initial examination revealed a delay of accommodative relaxation in both quasi-static and dynamic measurements, which recovered within one month, and a characteristic behavior in dark focus of accommodation, that is, a repetition of prominent myopic shift followed by rapid relaxation. This abnormal dark focus of accommodation appeared more marked after the subject was forced to fixate on a near target at a distance of three diopters.

These abnormalities in dark focus of accommodation were fairly reduced three months later, but myopic shift was detected even 13 months later. The findings suggest a close association between myopic shift in the dark focus of accommodation and parasympathetic excitation. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 983-988, 1994)

Key words: Diisopropyl fluorophosphate, Dark focus of accommodation, Accommodative function, Infrared optometer, Parasympathetic excitation

## I 緒 言

Diisopropyl fluorophosphate は不可逆的コリンエステラーゼ阻害剤で、シナプス後膜のコリンエステラーゼエステル結合部をリン酸化して失活させ、持続的にアセチルコリンとコリンエステラーゼの結合を阻害する。その

点眼により、アセチルコリンの蓄積が起こり、著明な縮瞳と毛様筋の収縮が起こる。シナプス後膜のアセチルコリン受容体に直接作用する副交感神経興奮薬(ムスカリン、ピロカルピンなど)との大きな違いは、近見反応や対光反応によりアセチルコリンが分泌されるたびに、その作用が増強されることである<sup>1)</sup>。

別刷請求先: 530 大阪府大阪市北区堂島3-1-7 NTT大阪中央健康管理所堂島健康管理科 中村 芳子  
(平成5年12月14日受付, 平成6年6月14日改訂受理)

Reprint requests to: Yoshiko Nakamura, M.D. NTT Osaka Central Health Administration Center. 3-1-7 Dojima, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka-fu 530, Japan

(Received December 14, 1993 and accepted in revised form June 14, 1994)

Diisopropyl fluorophosphate は副交感神経興奮作用が強く作用持続が長いことから、緑内障や調節性内斜視治療薬として古くから用いられ、その副作用についてもよく知られている<sup>12)</sup>。最も頻度が高い副作用は、毛様筋収縮による痛み、不快感、近視化で、これらの症状は近見反応や対光反応後に増強する。また、本剤は有機燐系殺中剤の一つとして用いられ、片眼に汚染を受けた場合には、遠近感の障害を訴えることが知られている<sup>1)</sup>。このような症例において調節機能検査を施行することができれば、副交感神経刺激状態における調節機能異常が検出されると予想される。しかも、この場合の検査所見は、交感神経系に障害を持たない、また、中枢神経疲労によらない末梢神経由来の副交感神経刺激状態を反映するものであり、モデルケースとして貴重である。しかし、diisopropyl fluorophosphate 負荷後の調節機能に関する詳細な報告は見られない。我々は、本剤による眼局所の中毒症例に遭遇し、赤外線オプトメーターを用いて長期にわたり調節機能検査を施行することができた。この症例の経過から、末梢神経由来の副交感神経刺激状態における調節機能について考察するための興味ある所見を得たので報告する。

## II 症 例

症 例：TN, 31 歳, 男性, 製薬会社研究員。

主 訴：遠近感の障害。

既往歴：近視以外に特記すべきものなし。

現病歴：1991 年 10 月 17 日, 実験中 diisopropyl fluorophosphate の入った容器を開封する時に, 蒸気が右眼方向に噴出し, 両眼 (主として右眼) に汚染を受けた。防御マスクを装着しており, 蒸気の気道からの侵入はなかった。直後から一過性に暗黒感が出現し, 翌日から遠近感がはっきりしなくなった。特に近くを見た時にひどく, 試験管に液体を注入するといった作業が困難となった。遠方視力の低下は自覚しなかった。症状の軽快が見られないため, 10 月 25 日, 大阪大学医学部附属病院眼科を受診した。

初診時所見：視力は右眼 0.1 (1.0×-3.50 D), 左眼 0.2 (1.2×-3.50 D), 眼圧は右眼 10 mmHg, 左眼 12 mmHg であった。眼位, 眼球運動は正常, 中間透光体および眼底には異常を認めなかった。瞳孔は両眼とも直径 2 mm と中等度縮瞳していた。

阪大式アコモドメーターによる自覚的調節検査と, オートアコモドメーター (AA-2000 ニデック社製) による調節機能検査を施行した。自覚的調節幅は, 右眼 9 D, 左眼 6 D であった。オートアコモドメーター (AA-2000 ニデック社製) は, 赤外線オプトメーターにパーソナルコンピューターを接続した調節検査装置で, 赤外線オプトメーター内の視標の動きはパーソナルコンピューターによって制御され, 視標注視時の屈折の変化は 80 msec 毎

に測定される。視標移動の条件を変えることにより, 種々の方法での調節応答を測定することができる<sup>3)</sup>が, 今回は, 雲霧状態+等速度応答, 連続ステップ応答, dark focus of accommodation 連続測定<sup>4)5)</sup>を施行した。

Dark focus of accommodation 連続測定は, 被検者の 180 度方向のオートレフメーター値 (以下, オートレフ値) に設定した内部視標を 40 秒間注視させた後 80 秒間と, それより 3 D 近方に設定した視標を 40 秒間注視させた後 80 秒間の合計 2 回, 暗視野にして測定を行った。被検者のオートレフ値に設定した視標注視時の平均屈折度と, 暗視野での平均屈折度との差を求め, この値を dark focus of accommodation とした。なお, この方法での正常値は約 0.5 D である<sup>6)</sup>。

等速度応答は, 右眼では後半縮瞳が著しく測定が困難であったが, 調節弛緩の遅れと判断される所見が得られた (図 1 a)。左眼は調節緊張, 調節弛緩ともに正常であった (図 2 a)。連続ステップ応答において, 右眼は 1 回目から調節弛緩の遅れが見られ, 特に 4 回目以降に著明であった (図 1 b)。左眼には 4 回目から調節弛緩の遅れが見られた (図 2 b)。

Dark focus of accommodation の測定では, 両眼に近方偏位が見られ (右眼=2.8 D, 左眼=1.9 D: 図 1 c, 図 2 c), 特に 3 D の調節負荷後の測定において著明であった (右眼=6.2 D, 左眼=3.2 D: 図 1 d, 図 2 d)。また, 右眼の測定では, 暗視野とした直後から急速な屈折の近方偏位が起こり, 屈折度が一定の値になると急速な戻りが起こり, 屈折度がオートレフ値に近くなると, また急速な近方偏位が起こるという非常に特異な波形が検出された (図 1 c)。3 D の調節負荷後の dark focus of accommodation 測定波形では, 両眼に大きな屈折度の変動が見られた (図 1 d, 図 2 d)。

経過：0.05% cyclopentolate 点眼 (就寝前 1 回) による治療を開始したが, 翌日まで霧視が持続するとのことで 3 回点眼後中止した。以後, 無投薬で経過観察したが, 症状は徐々に軽快した。

11 月 1 日受診時の視力は, 右眼 0.1 (1.0×-3.50 D), 左眼 0.1 (1.2×-3.75 D)。右眼では等速度応答, 連続ステップ応答における調節弛緩の遅れが認められたが, 左眼の反応は正常となった。Dark focus of accommodation の近方偏位は, 両眼ともに軽快傾向が見られた (右眼=2.5 D, 左眼=1.4 D)。11 月 10 日ごろから自覚症状は完全に消失した。11 月 29 日の検査では, 等速度応答, 連続ステップ応答は両眼ともに正常となった。Dark focus of accommodation の近方偏位もさらに軽快し, 左眼は正常範囲となった (右眼=1.4 D, 左眼=0.5 D)。

異常の見られた右眼については, 1992 年 2 月 7 日と 11 月 27 日にも検査を施行し, 経過を追跡した。2 月 7 日, すなわち発症後 3.5 か月の検査では, 等速度応答, 連続ステップ応答は正常であったが, dark focus of accom-

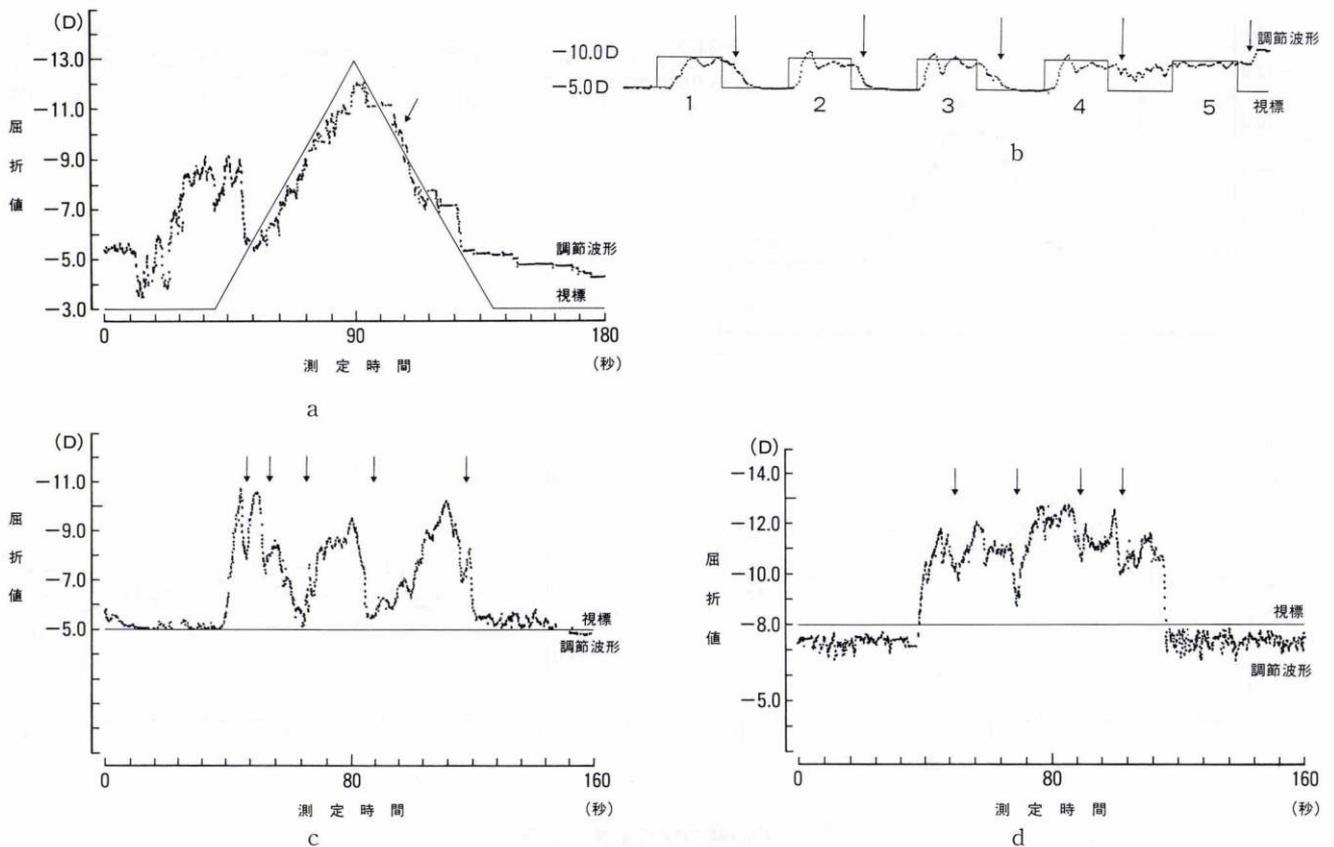


図 1 初診時の検査所見 (右眼).

a) 等速度応答+雲霧状態における調節

最初と最後の 40 秒間は視標を 180 度方向オートレフ値+2 D (雲霧状態) に設定し、間の 100 秒間は視標を等速度 (0.2 D/sec) で移動させている。最初の雲霧状態において調節の近方への大きな偏位が見られるが、等速度で近づいてくる視標に対する追従はほぼ正常である。遠ざかる視標に対する追従には軽度の遅れが見られる (矢印)。

b) 連続ステップ応答

視標を 180 度方向オートレフ値に 5 秒、次いでそれより 5 D 近方に 5 秒というように、遠方、近方と 5 秒毎に変化させている。測定 1 回目から調節弛緩の遅れが見られ (矢印)、4 回目以降は遠方に变化する視標に対する追従が不可能となっている (矢印)。

c) Dark focus of accommodation

最初と最後の 40 秒間は視標を 180 度方向オートレフ値に設定して注視させ、間の 80 秒間は視標照明灯を消した暗視野状態で dark focus of accommodation を測定している。暗視野とした直後から急速な近方調節が見られるとともに、それに続く急速な調節の戻り (矢印) が見られ、全体として約 6 D の幅の大きな調節変動が認められる。0~40 秒間に測定した屈折度の平均を求め調節遠点とし、40~120 秒間に測定した屈折度の平均との差を dark focus of accommodation とした  $-5.2 - (-8.0 \text{ D}) = 2.8 \text{ D}$ 。図 1 d, 図 2~4 のいずれにおいても、同様にして dark focus of accommodation を求めた。

d) 近方視後の dark focus of accommodation

最初と最後の 40 秒間は視標を 180 度方向オートレフ値より 3 D 近方に設定して注視させ、間の 80 秒間は暗視野として dark focus of accommodation を測定している。暗視野とした直後から、視標注視時よりさらに近方への急速な調節が見られた。調節の急速な戻り (矢印) も見られるが、図 1 c よりは戻りが少なく、全体としての調節変動幅は約 4 D となっている。Dark focus of accommodation は  $-5.2 \text{ D} - (-11.4 \text{ D}) = 6.2 \text{ D}$  となる。

modation の近方偏位は軽快せず (1.5 D, 図 3 a), 特に 3 D の調節負荷後には、大きな屈折変動を伴った近方偏位が認められた (4.4 D, 図 3 b)。11 月 27 日, すなわち発症後 13 か月の検査でも, dark focus of accommodation の近方偏位が認められたが (2.0 D, 図 4 a), 調節負荷後の近方偏位には軽快傾向が認められた (3.2 D, 図 4 b)。

### III 考 按

今回、調節機能の経過観察に用いた測定は、等速度応答、連続ステップ応答、dark focus of accommodation の 3 種類である。等速度応答は、0.2 D/sec で徐々に変化させる視標に対する追従能力を検査するもので、視標の移動を被検者が自覚しないところから、準静的特性ともい

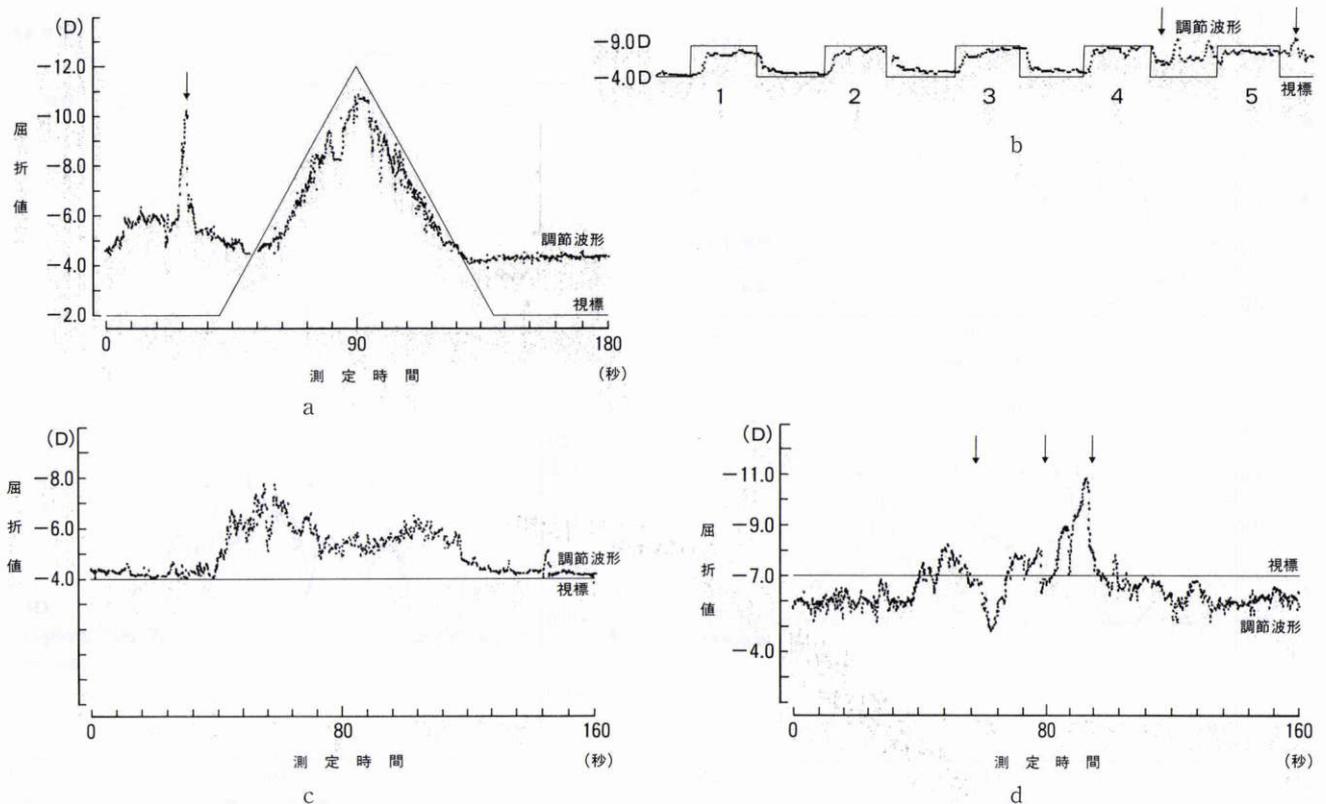


図2 初診時の検査所見 (左眼).

a) 等速度応答+雲霧状態における調節

最初と最後の40秒間は視標を180度方向オートレフ値+2D (雲霧状態) に設定し、間の100秒間は視標を等速度(0.2 D/sec) で移動させている。最初の雲霧状態において調節の近方への大きな偏位が見られるが(矢印)、等速度で移動する視標に対する追従は正常である。最後の雲霧状態における調節は安定し正常と判断される。

b) 連続ステップ応答

視標を180度方向オートレフ値に5秒、次いでそれより5D近方に5秒というように、5秒毎に5回変化させている。測定4回目から調節弛緩の遅れが見られる(矢印)。

c) Dark focus of accommodation

最初と最後の40秒間は視標を180度方向オートレフ値に設定して注視させ、間の80秒間は暗視野状態でdark focus of accommodation を測定している。暗視野とした直後から急速な近方調節が見られるが、右眼ほど著明ではない。Dark focus of accommodation は $-4.2 - (-6.1 D) = 1.9 D$ となる。

d) 近方視後の dark focus of accommodation

最初と最後の40秒間は視標を180度方向オートレフ値より3D近方に設定して注視させ、間の80秒間は暗視野としてdark focus of accommodation を測定している。暗視野とした直後から、視標注視時よりさらに近方への調節が見られ、また、右眼に見られたように急速な戻り(矢印)も見られた。全体として約6Dの大きな調節変動が認められる。Dark focus of accommodation は $-4.2 - (-7.4 D) = 3.2 D$ となる。

われる<sup>7)</sup>。右眼において、徐々に近づく視標に対する追従(調節緊張)は初診時より正常であったが、遠ざかる視標に対する追従(調節弛緩)に軽度の遅れが見られた。左眼では初診時から、調節緊張、調節弛緩ともに異常を認めなかった。Diisopropyl fluorophosphateの飛入量が多かった右眼では、よりコリンエステラーゼ活性が低下しているために、近見反応によって分泌されたアセチルコリンが蓄積し、毛様筋の弛緩が困難になり、調節弛緩の遅れが生じたものと考えられる。

連続ステップ応答は、5Dの移動幅で5秒毎に変化する視標に対する追従能力(動特性)を検査するもので、近見反応の繰り返しにより分泌されるアセチルコリンを

迅速に代謝することが必要となる。このため、等速度応答に異常が見られなかった左眼においても、4回目から調節弛緩の遅れが見られた。右眼においては、1回目から調節弛緩の遅れが見られたが、左眼以上にコリンエステラーゼ活性が低下しているため、早期にアセチルコリンの蓄積が生じたものと考えられる。

調節安静位は調節無刺激状態での屈折状態であり、種々の測定法があるが<sup>8)</sup>、今回はdark focus of accommodationを用いて測定を行った。調節安静位は近方への調節(positive accommodation)と、遠方への調節(negative accommodation)との平衡の上に成り立つ屈折状態と考えられており<sup>9)10)</sup>、一般に調節遠点からの隔た

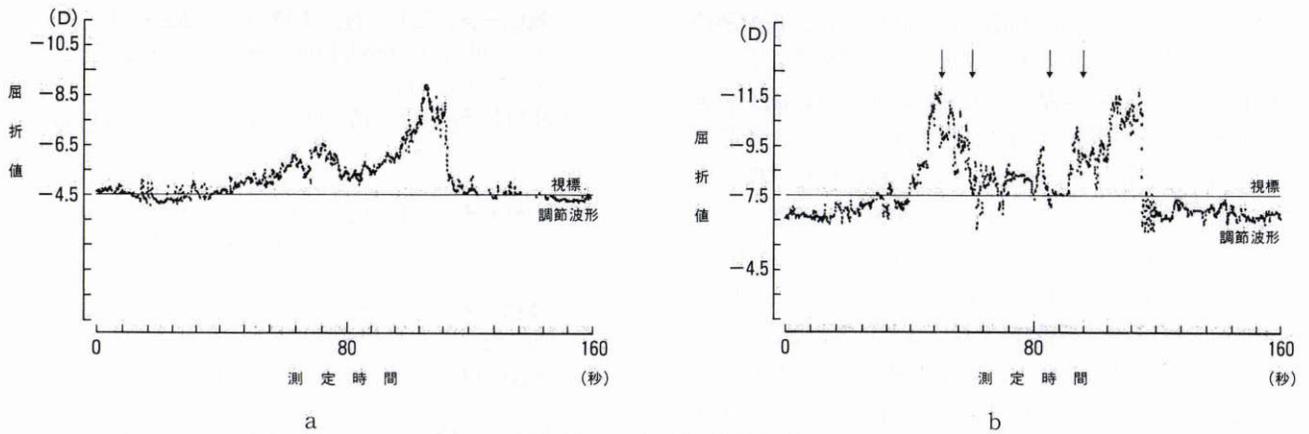


図3 発症後3.5か月の検査所見(右眼).

a) Dark focus of accommodation

最初と最後の40秒間は視標を180度方向オートレフ値に設定して注視させ、間の80秒間は暗視野状態でdark focus of accommodationを測定している。暗視野とした直後の急速な近方調節は見られない。Dark focus of accommodationは $-4.5 - (-6.0 \text{ D}) = 1.5 \text{ D}$ となる。

b) 近方視後のdark focus of accommodation

最初と最後の40秒間は視標を180度方向オートレフ値より3D近方に設定して注視させ、間の80秒間は暗視野としてdark focus of accommodationを測定している。暗視野とした直後から、視標注視時よりさらに近方への調節が見られ、また急速な戻りも認められた(矢印)。全体として約4Dのかなり大きな調節変動が見られる。Dark focus of accommodationは $-4.5 \text{ D} - (-8.9 \text{ D}) = 4.4 \text{ D}$ となる。

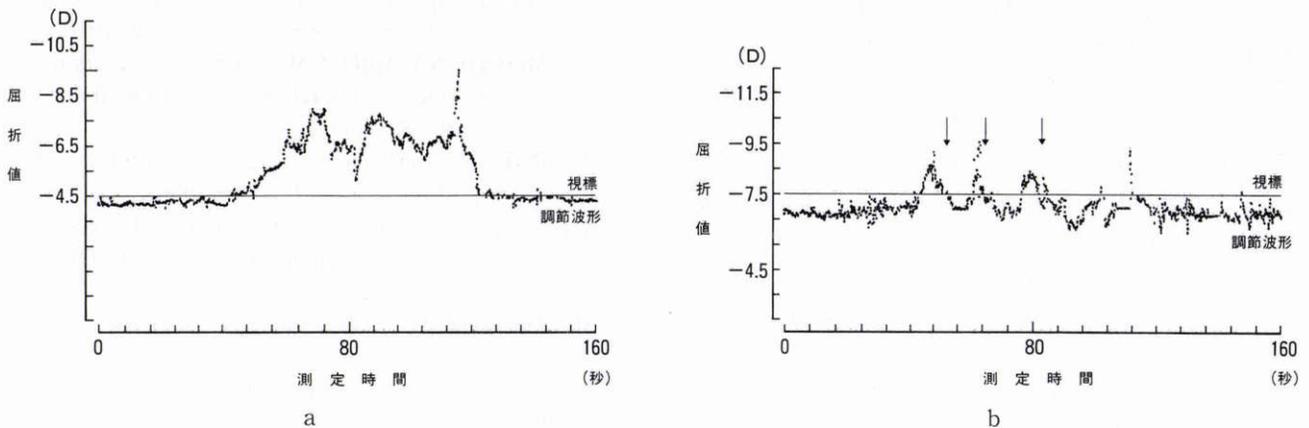


図4 発症後13か月の検査所見(右眼).

a) Dark focus of accommodation

最初と最後の40秒間は視標を180度方向オートレフ値に設定して注視させ、間の80秒間は暗視野状態でdark focus of accommodationを測定している。暗視野とした直後の急速な近方調節は見られない。Dark focus of accommodationは $-4.2 - (-6.2 \text{ D}) = 2.0 \text{ D}$ となる。

b) 近方視後のdark focus of accommodation

最初と最後の40秒間は視標を180度方向オートレフ値より3D近方に設定して注視させ、間の80秒間は暗視野としてdark focus of accommodationを測定している。暗視野とした直後から、視標注視時よりさらに近方への調節が見られるが、速やかな調節の戻りも認められ(矢印)、徐々に屈折は+方向へと偏位している。Dark focus of accommodationは $-4.2 \text{ D} - (-7.4 \text{ D}) = 3.2 \text{ D}$ となる。

りとして diopter 単位で表現される。正視眼や屈折を矯正した状態での測定では、測定値の絶対値がそのまま dark focus of accommodation となり、1~2 D が正常値とされている<sup>8)11)~13)</sup>。しかし、今回用いた調節波形から遠点を求める方法では、器械近視のため調節遠点が近方寄りに計測され、正常値は約 0.5 D となる<sup>6)14)</sup>。調節安静位が近方偏位している症例ほど器械近視が強くなるとの報告があり<sup>15)</sup>、本症例の dark focus of accommodation

は、実際の値より小さく算定されている可能性があるが、なおかつ初診時右眼では 2.8 D、左眼では 1.9 D と大きな近方偏位が見られた。コリンエステラーゼ活性が低下しているために、副交感神経刺激状態となり、近方調節が優位になったものと推測される。しかし、連続測定によって得られた右眼の調節波形から dark focus of accommodation は近方に偏位したまま固定されるのではないことがわかる。屈折の近方偏位後に見られる急速

な戻りから、近方調節が刺激された状態では、遠方調節もまた、非常に賦活化された状態になっていることが読み取れる。交感神経刺激による屈折の戻りは、副交感神経系が刺激された状態にあるほど大きくなることが報告されており<sup>16)17)</sup>、本症例においても同様の機序が関与していたものと推測される。さらに、調節負荷の影響を見るために、40秒間3Dの調節負荷を与えた後の dark focus of accommodation を測定したところ、右眼6.2D、左眼3.2Dと近方偏位はより大きくなり、左眼にも大きな変動波形が認められた。調節安静位が調節負荷の影響を受けることを調節負荷残効といい、多くの報告が見られる<sup>10)12)18)~20)</sup>。しかし、本症例のように負荷された注視目標より、さらに近方に調節安静位が偏位するとの報告は見られない。近見反応により分泌されたアセチルコリンが蓄積した状態では、近方調節が一層強くなったものと考えられるが、正常者には見られない特異な現象である。

自覚症状の経過とよく対応していたのは、等速度応答と連続ステップ応答であり、左右眼の調節弛緩速度に差があるために、遠近感の障害が生じたものと推測される。一方、右眼の dark focus of accommodation における変化は、自覚症状や他の所見が改善した後も長く認められた。このことから、視標の存在する測定では、コリンエステラーゼ活性低下による副交感神経刺激状態の影響は可及的最小限に抑えられ、異常所見が検出されにくくなるものと推測された。0.2%の diisopropyl fluorophosphate を一滴点眼すると、コリンエステラーゼ活性の抑制は2か月続いたとの報告があり<sup>1)</sup>、本症例ではさらに長期に渡ってコリンエステラーゼ活性が抑制されたものと推測される。発症後13か月経った時点でも、dark focus of accommodation において過剰な近方偏位が認められたのは、薬理的にも妥当な所見と判断される。以上、本症例の経過から、副交感神経刺激状態における調節機能異常が、調節安静位の異常としてのみ検出されることがあり得るとわかった。また、副交感神経刺激状態が強いほど、調節安静位は近方偏位するとともに大きく変動し、一定の値として把握することが困難になることが明らかとなった。

#### 文 献

- 1) William HH: Ocular Pharmacology. CV Mosby, St. Louis, 349—358, 1983.
- 2) 沢田 淳: 抗コリンエステラーゼ点眼薬の副作用について—Side effects of Anticholinesterase—. 眼科 9: 791—797, 1967.
- 3) 中村芳子: オートアコモドメーター. あたらしい眼科 10: 1329—1320, 1993.
- 4) 鶴飼一彦, 石川 哲, 市橋裕一, 畑田豊彦: Dark focus of accommodation の測定. 日本眼光学学会誌 8: 61—65, 1987.
- 5) 中村芳子, 木下 茂: Dark focus of accommodation の連続測定法について. 日本の眼科 63: 498—500, 1992.
- 6) 中村芳子, 木下 茂: 瞳孔運動測定の診断的意義についての検討. 第47回日本臨床眼科学会講演抄録集: 268, 1993.
- 7) 鶴飼一彦, 石川 哲: 調節の準静的特性. 日眼会誌 79: 1257—1272, 1979.
- 8) 三輪 隆: 調節安静位. 視覚の科学 13: 20—27, 1992.
- 9) Toates FM: Accommodation function of the human eye. *Physiol Rev* 52: 828—863, 1972.
- 10) Girmartin B: A review of the role of sympathetic innervation of the ciliary muscle in ocular accommodation. *Ophthalmic Physiol Opt* 6: 23—37, 1986.
- 11) Wolfe JM, O'Connell KM: Adaptation of the resting state of accommodation—Dark and light field measures—. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 992—996, 1987.
- 12) Owens DA, Wolf-Keltry K: Near work, visual fatigue, and variations of oculomotor tonus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 743—749, 1987.
- 13) McBrein NA, Milldot M: Differences in adaptation of tonic accommodation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 460—469, 1988.
- 14) 伊藤 忍: Dark focus of accommodation の生理的特性. 日眼会誌 94: 190—196, 1990.
- 15) Miwa T: Instrument myopia and the resting state of accommodation. *Optom Vis Sci* 69: 55—59, 1992.
- 16) Törnqvist G: The relative importance of the parasympathetic and sympathetic nervous system for accommodation in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 6: 612—617, 1967.
- 17) Gilmartin B, Bullimore MA, Rosenfield M, Winn B, Owens H: Pharmacological effects on accommodative adaptation. *Optom Vis Sci* 69: 276—282, 1992.
- 18) Gilmartin B, Bullimore MA: Sustained near-vision augments inhibitory sympathetic innervation of the ciliary muscle. *Clin Vision Sci* 1: 197—208, 1987.
- 19) Tan RKT, O'Leary DJ: Stability of the accommodative dark focus after periods of maintained accommodation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1414—1417, 1986.
- 20) Ebenholtz SM, Zander PAL: Accommodative hysteresis: Influence on closed loop measures of far point and near point. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1246—1249, 1987.