

## Foveal cone densitometer と中心窩錐体色素の加齢変化

齋藤 昭<sup>1)</sup>, 三宅 養三<sup>1)</sup>, 王 景雪<sup>2)</sup>, 矢ヶ崎克哉<sup>1)</sup>松本 泰一<sup>1)</sup>, 堀尾 直市<sup>1)</sup>, 堀口 正之<sup>1)</sup><sup>1)</sup>名古屋大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>名古屋工業大学電気情報工学科

## 要 約

Retinal densitometry で視物質の再生特性を測定する際の問題点は、測定中の眼の動きと装置の雑音が生じた結果に及ぼす影響である。この点を改良したヒト中心窩錐体色素 densitometry (FCD) の装置を試作した。500 W キセノン光を 3 光路に分離し、光ファイバーで眼底カメラに導き黄斑部に結像させた。眼底からの反射光を光電子増倍管に導き電流に変換し、デジタル化しパソコンに取り込んだ。3 光路とは、褪色光(白色)、測定光(562 nm)に参照光(803 nm)を加えたものである。参照光から得られた結果は視物質の変動には同調せず眼の動きや雑音には同調して変動するため、参照光を測定光の結果から差し引くことにより、眼の動きや雑音による影響を緩和できる。この装置を用いて日本人正常者 53 名の

FCD を行った。視物質濃度の再生過程を汎用指数でフィッティングすると、安定した測定結果が得られた被検者(53名中45名)では滑らかな曲線が得られた。この45名45眼の中心窩錐体色素の双向濃度(two-way density, log)と再生時定数(秒)の平均値±標準偏差はそれぞれ $0.34 \pm 0.09$  および  $139.9 \pm 79.3$  であった。再生時定数は加齢とともに有意に延長した( $p < 0.05$ )。(日眼会誌 99:212-219, 1995)

キーワード: Retinal densitometry, 中心窩錐体色素, 双向濃度(two-way density), 再生時定数, 加齢変化

## Foveal Cone Densitometer and Changes in Foveal Cone Pigments with Aging

Akira Saito<sup>1)</sup>, Yozo Miyake<sup>1)</sup>, Jing-Xue Wang<sup>2)</sup>,  
Katsuya Yagasaki<sup>1)</sup>, Yasukazu Matsumoto<sup>1)</sup>, Naoichi Horio<sup>1)</sup>  
and Masayuki Horiguchi<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine<sup>2)</sup>Department of Electrical and Computer Engineering, Nagoya Institute of Technology

## Abstract

A foveal cone densitometer was built for measuring the kinetics of foveal cone pigments in human eyes. The light from a 500-W xenon lamp was divided into reference, measuring, and bleaching beams, and projected through an optical fiber leading to a modified fundus camera. After the light was projected into the ocular fundus, the reflected light (central 1°) was measured by a photomultiplier and the regeneration time and the two-way density were abstracted from the records. The two-way density, which is the decadic logarithm of the measuring-reference beam ratio under bleached conditions divided by the measuring-reference beam

ratio under dark conditions, eliminated the artifacts caused by eye movement of blink. Reliable curves were obtained in 45 eyes out of 53 healthy Japanese subjects (age range, 9 to 82 years). The mean ± standard deviation SD of the two-way density (log) and the time constant (sec) were  $0.34 \pm 0.09$  and  $139.9 \pm 79.3$ , respectively. The time constant significantly increased with aging. (J Jpn Ophthalmol Soc 99: 212-219, 1995)

Key words: Retinal densitometry, Foveal cone pigment, Two-way density, Time constant of regeneration, Aging effect

別刷請求先: 466 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 名古屋大学医学部眼科学教室 三宅 養三  
(平成 6 年 3 月 1 日受付, 平成 6 年 9 月 7 日改訂受理)

Reprint requests to: Yozo Miyake, M.D. Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi-ken 466, Japan

(Received March 1, 1994 and accepted in revised form September 7, 1994)

## I 緒 言

Retinal densitometry は、視物質の順応による眼底からの反射の変化の定量的測定<sup>1)2)</sup>、あるいは濃度変化を眼底の色調差によって評価する<sup>3)~7)</sup>検査法であり、コンピューターなどの工学技術の進歩に伴い、今後臨床応用がますます期待されている。過去に杆体色素(ロドプシン)の densitometry は夜盲症の病態分析に多く用いられ<sup>8)~11)</sup>、錐体色素の densitometry は先天性覚異常の研究<sup>12)</sup>に用いられたが、その手法の複雑さから、臨床疾患への応用は極めて限定されていた。しかし、1981年に van Norren らは、正確に比較的容易に施行できる装置を開発し<sup>13)</sup>、改良し<sup>14)</sup>、その後中心窩錐体色素の kinetics に関して種々の黄斑部疾患における新しい所見を報告している<sup>15)~18)</sup>。

我々は黄斑部疾患の他覚的視機能に関して、黄斑部局所網膜電図(ERG)の研究を行ってきており、黄斑部から記録される ERG の a 波、b 波、律動様小波、off 波の分析により、黄斑部網膜のどの部位(層)が障害されているかをある程度評価出来るようになった<sup>19)</sup>。しかし、この方法では黄斑部錐体色素の kinetics に関しての情報は得られなかった。黄斑部疾患の黄斑部網膜の他覚的層別診断を進める目的で、我々は1990年に中心窩錐体色素の densitometry (FCD) 装置を試作し<sup>20)</sup>、改良を重ねてきた<sup>21)~23)</sup>。その結果、安定した正確な測定が可能となり、正常者53名に FCD を行い、日本人正常者の年齢による中心窩錐体色素の kinetics の変化を検討した。

## II 測定理論

図1に測定理論を示す。波長 $\lambda$ 、強度 $I_{\lambda_0}$ の光が中間透光体および網膜の視物質を通り、眼底で反射される。ここで、 $D_{\lambda}$ は視物質の濃度、 $D_{E\lambda}$ は視物質以外の中間透光体の光吸収物質(例えば角膜、水晶体、硝子体など)の濃度である。 $D_{E\lambda}$ の値は定数で、 $D_{\lambda}$ の値は時間とともに変化する。時刻 $t_1$ における $D_{\lambda}$ の濃度を $D_{\lambda_1}$ とすれば、眼底に到着する光強度 $I_{\lambda_0}$ は次の式(1)で示される。

$$D_{E\lambda} + D_{\lambda_1} = \log(I_{\lambda_0}/I_{\lambda_1}) \quad (1)$$

波長 $\lambda$ における眼底の反射率を $\gamma_{\lambda}$ とすれば、反射して返ってくる光強度 $I_{\lambda_1}$ は式(2)で示される。

$$D_{E\lambda} + D_{\lambda_1} = \log(\gamma_{\lambda} I_{\lambda_0}/I_{\lambda_1}) \quad (2)$$

ここで式(1)、(2)から $I_{\lambda_0}$ を消去すると、式(3)が得られる。

$$D_{\lambda_1} = \frac{1}{2} \log \gamma_{\lambda} + \frac{1}{2} \log(I_{\lambda_0}/I_{\lambda_1}) - D_{E\lambda} \quad (3)$$

次に時刻 $t_2$ までに再生された視物質の濃度が $D_{\lambda_2}$ になったとすると、その時の反射光強度 $I_{\lambda_2}$ は、次の式(4)で示される。

$$D_{\lambda_2} = \frac{1}{2} \log \gamma_{\lambda} + \frac{1}{2} \log(I_{\lambda_0}/I_{\lambda_2}) - D_{E\lambda} \quad (4)$$

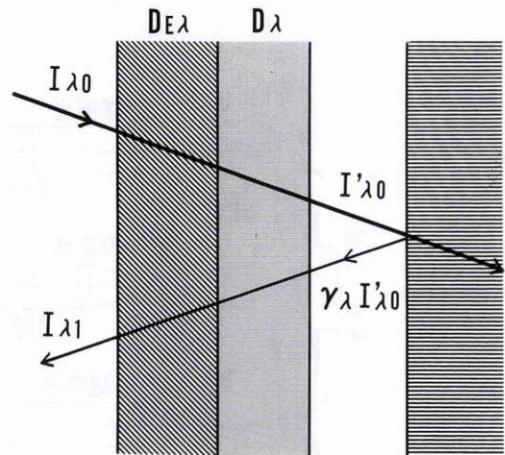


図1 眼底反射測定の実原理図。

(「医用電子と生体工学 29:7-11, 1994」<sup>23)</sup>に発表、書面による許可を得て転載。)

これより、時刻 $t_1$ から時刻 $t_2$ の間に視物質濃度 $D_{\lambda}$ の変化量 $\Delta D_{\lambda}$ は式(5)で示される。

$$\Delta D_{\lambda} = D_{\lambda_2} - D_{\lambda_1} = \frac{1}{2} \log(I_{\lambda_1}/I_{\lambda_2}) \quad (5)$$

これらのうち、 $I_{\lambda_1}$ 、 $I_{\lambda_2}$ は測定可能であるため、これらを時間とともに測定すると、視物質の濃度変化の過程を測定できる。

## III 測定装置と方法

図2に我々が試作し既報した<sup>19)20)22)</sup>FCD装置の構造を図示する。光源は500Wのキセノンランプを3光路に分け、参照光、測定光、褪色光として使用した。測定光および参照光はそれぞれ干渉色フィルター(CF1~2)とoptical wedgeと中性フィルター(OWF)により、その色と光強度を変え得る。今回の研究では、測定光、参照光の波長は各々562nm、803nmを、褪色光には白色光を使用した。褪色光、測定光および参照光の照度はそれぞれ約 $10^6$ td、950td、10tdである。3光路の光は光ファイバーで眼底カメラ(52906、日本光学、東京)に導かれ、網膜上の黄斑部に結像される。網膜上での光の大きさ(直径)は、褪色光で3.5度で、測定光で1度である。眼底からの反射光は光電子増倍管(PM)に導かれ電流に変換された後、A/Dコンバーター(ADC80H、12bit、日本電気、東京)に変換され、パソコン(PC9801®、日本電気、東京)に取り込まれる。光電子増倍管に黄斑部からの反射光を収集する際に開口絞りを介する。反射光を多く収集するためには開口絞りを大きくした方が有利であるが、あまり広げると眼の動きにより測定領域が中心窩から外れやすくなるため、本装置では開口絞りの大きさを約2度に設定した。さらに、測定中の被検者の固視のために4つの固視灯を照射野周囲に設置し、褪色中の眼底をモニターするため観察用光源も設置した。

図3に、測定に必要な一連の手順を示す。各光路内の

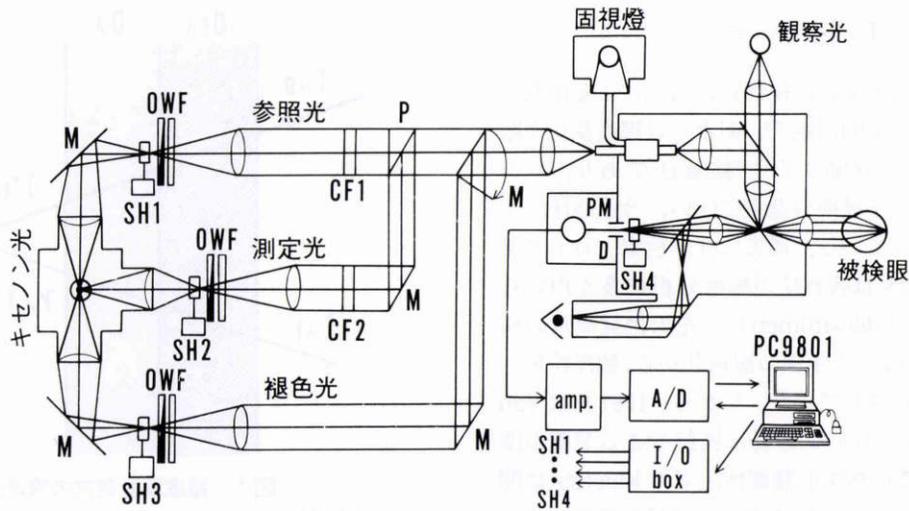


図2 Foveal cone densitometerの構造。

OWF: optical wedge と中性フィルター, CF1~2: 色フィルター, SH1~4: シャッター, M: 鏡, PM: 光電増倍管, D: 隔壁。(「医用電子と生体工学 29: 7-11, 1991」<sup>23)</sup>に発表, 書面による許可を得て転載.)

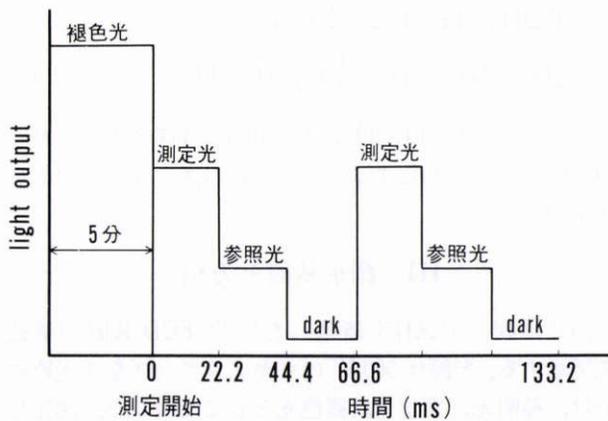


図3 褪色光, 測定光, 参照光がファイバーに到着する時間的關係。

Dark: すべてのシャッターが閉じた状態。(「医用電子と生体工学 29: 7-11, 1991」<sup>23)</sup>に発表, 書面による許可を得て転載.)

シャッター (SH 1~4) はパソコンにより制御される。まずシャッターSH 3を開き, 5分間褪色光による錐体色素の褪色を行う。その間シャッターSH 4は閉じ, 光電子増倍管は保護される。5分間の褪色後, 褪色光のシャッターSH 3を閉じると同時にSH 4を開く。ほぼ同時にSH 2を開き測定光を提示する。その反射光強度データをパソコンに取り込んだ後, SH 2を閉じSH 1を開き参照光により同じように測定した後, SH 1を閉じる。この一連の動作を15 Hzで繰り返し7分間継続する。図中のdarkはSH 4以外のすべての光路を閉じた状態を示している。この状態での眼底からの反射光は測定装置自体の迷光および光電子増倍管からの暗電流によるものであり, その強度も測定する。得られた各光強度のデータは, それぞれ5点平均移動フィルターを通過させ, リアルタイムで式(6)のように錐体視物質の濃度を計算し, ディス

プレイに表示する。

$$D(n) = \log \frac{I_m(n) \cdot I_d(n)}{I_r(n) \cdot I_d(n)} \quad (6)$$

ここで,  $I_m$ ,  $I_r$ ,  $I_d$  はそれぞれ測定光照射時, 参照光照射時およびdark時の眼底からの反射光強度である。nはデータ取り込み回数を示す。

#### IV 結果

##### 1. 人工眼を用いた実験

Retinal desitometryにおける測定値を不正確にする最大の要素は, 測定中の眼の動きと装置自体からの雑音である。この点を配慮し, 参照光装置を用いた。参照光から得られる結果は視物質の変動には同調せず, 眼の動きや雑音には同調して変動すると考え, 実際の記録では参照光による測定値を測定光による測定値から差し引くことにより, 眼の動きや雑音による影響を最少限におさえることを企画した。まず, 参照光を用いることにより, 本当に眼の動きや雑音による影響が緩和されるか否かを, 人工眼を用いたシミュレーションにより検討した<sup>23)</sup>。人工眼は, 直径6.5 mmの“瞳孔”, レンズおよびレンズの焦点面に位置する網膜から構成されており, 上下左右に移動可能なステージに固定された。

眼の動きが測定結果に及ぼす影響の評価は, densitometry中に人工眼をパソコンコントロール下に最大振れ約3 mmの範囲でランダムに動かして行った。表1に5回(1回7分間で合計35分間)測定した結果を示す。この実験では特別な光吸収物質を使用していないので, 測定結果(測定値の変化量)は0になるはずである。参照光を使用しないと測定結果は基準線0に0.06以上の誤差が生じていたが, 参照光を使用すると, これは0.02以下に減少した。さらに, 測定値の変化量の各測定の標準偏差も一桁以上小さくなった。図4は人工眼が動いた

表 1 眼球運動に対する参照光の補正効果

測定回数	測定値の変化量(log)	
	参照光あり	参照光なし
1	0.011±0.011	0.022±0.348
2	0.007±0.017	0.025±0.278
3	-0.018±0.018	-0.042±0.192
4	-0.015±0.021	-0.062±0.177
5	0.013±0.013	0.056±0.317

(「医用電子と生体工学 29：7-11, 1991」<sup>23)</sup>に発表, 書面による許可を得て転載.)

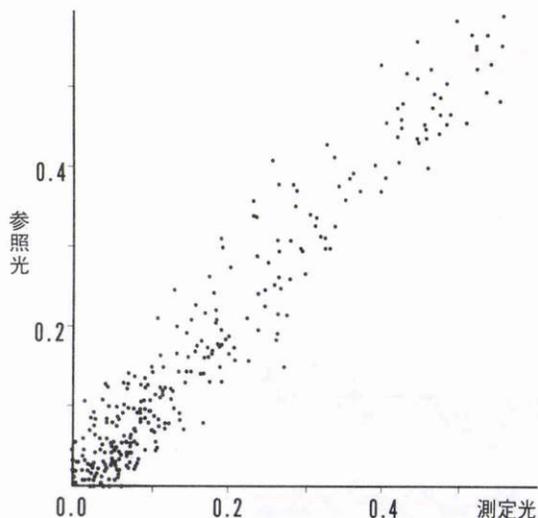


図 4 人工眼を用いて眼球を動かした時の測定光と参照光の反射光強度 (log) の散布図。  
(「医用電子と生体工学 29：7-11, 1991」<sup>23)</sup>に発表, 書面による許可を得て転載.)

表 2 装置雑音の評価

	フィルターA		フィルターB		フィルターC	
	測定光	参照光	測定光	参照光	測定光	参照光
フィルターなし	6.535	5.650	6.530	5.645	6.538	5.653
フィルター1枚	6.296	5.648	6.168	5.638	6.372	5.649
フィルター2枚	6.054	5.649	5.808	5.638	6.193	5.641
濃度差						
フィルター1枚		0.237		0.355		0.162
フィルター2枚		0.480		0.715		0.333
雑音レベル		0.006		0.005		0.009

時の測定光と参照光の反射光強度 (log) の散布図を示す。両者の相関係数は 0.986 であった。

次に、雑音の影響の評価を行った。測定光路に 1 枚の中性フィルターと同じフィルター 2 枚を挿入して人工眼の濃度を測定する。表 2 に、フィルターがない時、1 枚の時、2 枚の時の実験結果を示す。フィルター 1 枚について濃度の変化量を計算すると、それぞれ

- 1 枚の時：(6.535-5.650) - (6.296-5.648) = 0.237
- 2 枚の時：(6.535-5.650) -

$$(6.054-5.649) = 0.480$$

となる。2 枚のフィルターを挿入した時の濃度変化量は、1 枚の時の 2 倍になるはずであるが、2.025 倍であり、2 倍からのずれ  $0.480 - 0.237 \times 2 = 0.006$  を装置雑音などに起因する誤差と考え、第 2 表で“雑音”として表した。この実験は人工眼を固定して行ったため、参照光の変動は光源自体の変動によると考えられる。

### 2. ヒト正常眼での測定結果

被検者に検査の意味と方法を十分に説明し同意を得た後、ミドリン P® を点眼し散瞳し、被検者を本装置(眼底カメラ)の前に腰掛けさせ、ヘッドレストに額を当て頭を固定し、カメラ内の固視灯の中心部を固視させた。カメラを眼底の黄斑部に位置設定した後装置をスタートさせると、図 3 に示す一連の手順に従って全自動で錐体視物質の褪色から各時刻で視物質濃度の計算が実施される。また、この濃度変化に近似する汎用指数曲線(7)を求めることができる。

$$R(t) = Ae^{-t/T_0} + B \tag{7}$$

パラメーター A は視物質が完全に褪色された状態と、暗順応が完了した状態との間の濃度変化量を表し、双向濃度 (two-way density) と呼ばれる。パラメーター  $T_0$  は暗順応中に視物質が再生される速度を意味し、再生時定数で表している。この 2 つのパラメーターで視物質の動態を表現できる。

図 5 は正常眼での FCD の 2 例を示す。図の緑色は測定光、赤色は参照光、青色は測定光から参照光の結果を差し引いた再生濃度を表し、実測カーブ (再生過程を汎用指数でフィッティングした滑らかな曲線) を桃色で示している。図中の各ポイントは、1 秒間 (15 回) のデータの平均値を表している。正常者では 5 分間の褪色光が消された直後から視物質が急激に再生を開始し、その後、再生速度が徐々に低下し、約 4 分後にほぼ一定となる。上に示した被検者は 36 歳の男性であり、参照光の結果に殆ど動きがみられず安定していることから、計測中眼の動きが非常に少なかったことを意味している。この症例の双向濃度は 0.36、再生時定数は 89 秒であった。一方、下に示す症例 (66 歳、女性) では参照光にかなりの動揺がみられるが、測定光の結果から、参照光の結果を差し引くことにより、滑らかな曲線で示された正常の再生カーブを得ることが出来る。この症例の双向濃度は 0.283、再生時定数は 88 秒であった。

### 3. ヒト正常眼の加齢変化

有意な中間透光体の混濁がなく、眼底が正常で視力が 1.0 以上で、屈折異常が ±4 D の範囲の日本人正常眼 53 名 53 眼 (男性 29 名、女性 24 名) の FCD を行った。年齢は 9 ~ 82 歳であった。上述のように、再生過程を汎用指数でフィッティングすると、安定した測定結果が得られた場合にのみ、滑らかな曲線が得られる。53 名中 45 名 (85%) で滑らかな曲線が得られた。

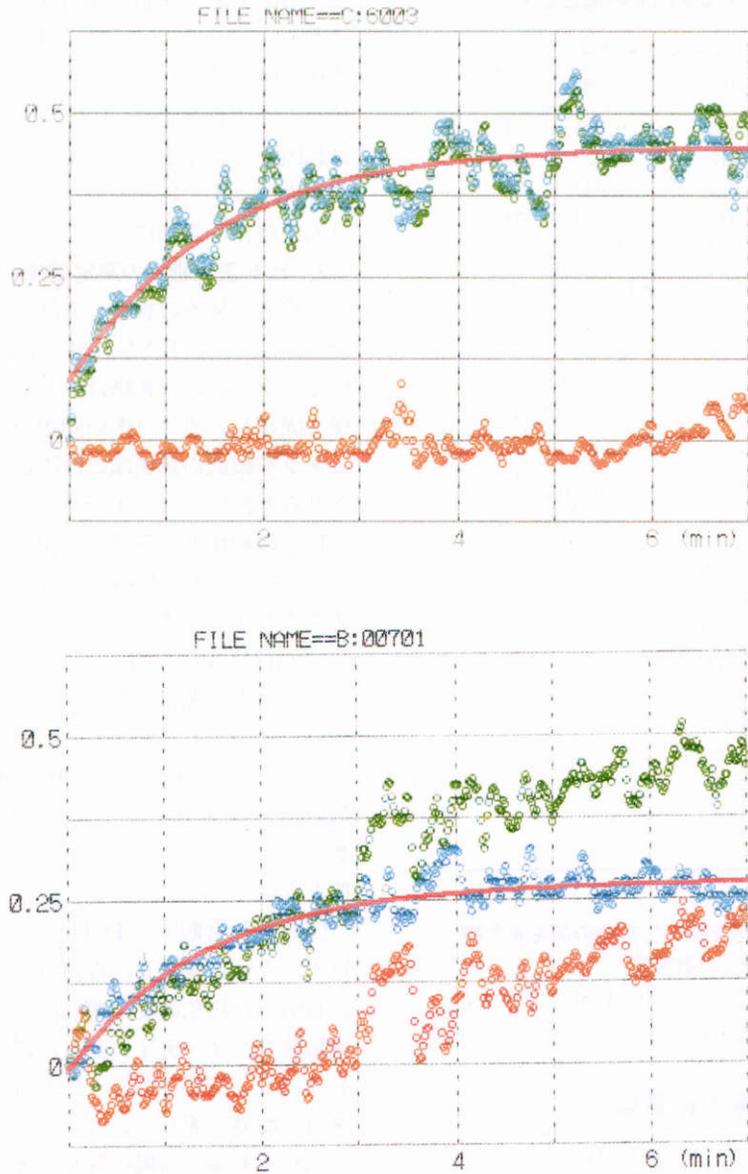


図5 ヒト正常眼での foveal cone densitometry の2例.

緑色：測定光，赤色：参照光，青色：再生濃度，桃色の曲線：再生過程を汎用指数でフィッティングした曲線。上：参照光が必要とされないほど，安定した結果を得た例，下：参照光により安定した結果を得た例。縦軸は双向濃度 (log)，横軸は時間 (分)。

図6に若年者(上, 23歳女性)と老年者(下, 77歳男性)のFCDの代表例を示す。若年者(上)の双向濃度は0.35, 再生時定数は122秒に対し, 老年者(下)の双向濃度は0.33, 再生的定数272秒であり, 再生時定数には老年者で著しい遅延がみられた。

図7に滑らかな曲線が得られた45名の年齢に対する双向濃度(A)と再生時定数(B)との関係を示す。双向濃度と年齢の相関係数 $\gamma=0.1393$ であり, 両者に有意な相関は検出されなかった。再生時定数と年齢の相関係数 $\gamma=0.3375$ であり,  $P<0.05$ で相関関係がみられた。すなわち, 加齢とともに再生時定数は有意に延長した。

45名の双向濃度(log)および再生時定数(秒)の平均値±標準偏差はそれぞれ $0.34\pm 0.09$ , および $139.9\pm$

79.3であった。

### V 考 按

van Norrenら<sup>13)14)</sup>が用いた参照光を使用して artifactsを可能な限り除去して測定する, いわゆる“two-way density (双向濃度) technique”を用い, 眼底カメラを改造した装置により, 我々は検査された85%の正常者において安定したFCDを測定することが出来た。参照光がいかに安定した測定を得るのに役立っているかについては, 人工眼を用い証明され(図4, 表1, 2), また, 実際の測定の場合においても示された(図5, 6)。

滑らかな曲線が得られた(すなわち, 安定した測定が得られた)正常眼45眼について, 加齢変化について検討

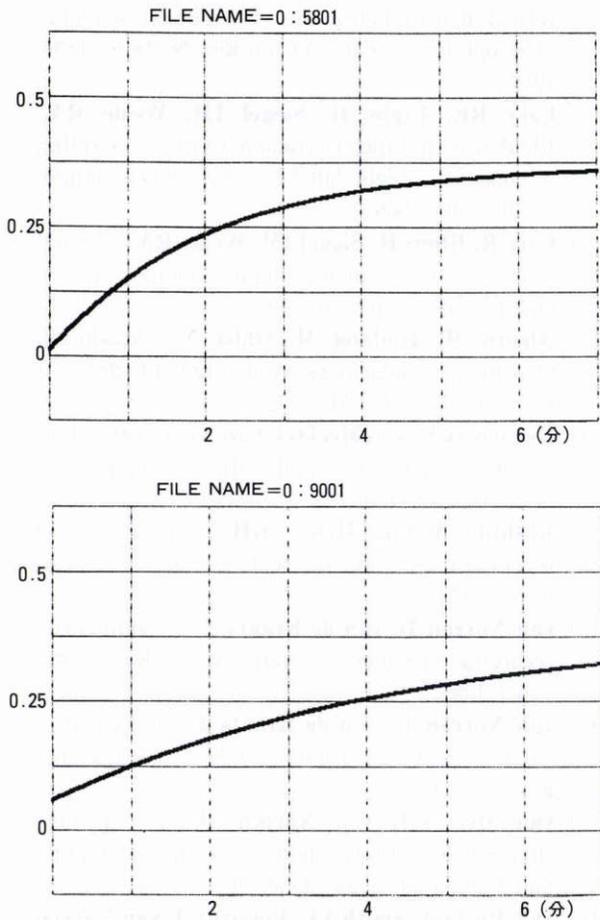


図6 若年者(上)と老年者(下)のfoveal cone densitometry.  
老年者は濃度の低下はみられないが、再生速度の遅延がみられる。

した。中心窩錐体色素の加齢変化に関する retinal densitometry を用いた研究は白人において過去に報告されているが<sup>24)~26)</sup>、それらの結果は一定していない。Kilbride ら<sup>25)</sup>は22~50歳までの検討ならびに22~70歳までの検討のいずれにおいても、白人では錐体色素濃度が加齢とともに低下傾向にあると報告した。van Norren ら<sup>24)26)</sup>の13~50歳までの白人77眼の検討では、中心窩錐体色素濃度と再生時定数に年齢と相関する変化はみられなかった<sup>24)</sup>が、60歳より高齢者では大きな個体差がみられるものの、有意な錐体色素濃度低下と再生時定数の遅延がみられたという<sup>26)</sup>。

白色人種と有色人種とでは黄斑部の加齢変化は異なるといわれ、実際加齢変化の延長線上にあると考えられる加齢性黄斑変性においても、その頻度に人種差がみられることはよく知られた事実である<sup>27)~29)</sup>。そのため、FCDの結果を加齢の立場から、日本人と白人のデータとを比較することは大きな意味があり、現在までに日本人のデータは報告されていなかった。今回の日本人における結果は、中心窩錐体色素の再生時定数は年齢と相関して有意に延長した(図7B)が、錐体色素濃度には年齢との

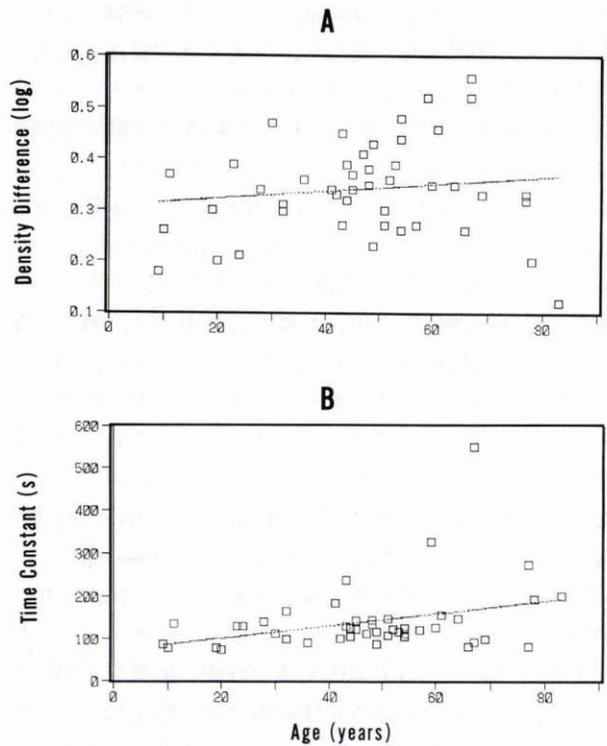


図7 スムーズ曲線が得られた正常45名45眼の年齢に対する双向濃度(A)と再生時定数(B)の関係。双向濃度と年齢に有意な相関はみられなかったが、再生時定数は加齢に伴い有意に増加した。

間に有意な相関はみられなかった(図7A)。しかし、少数例しか検討できなかったが、80歳近い症例の濃度は低く、さらに例数を重ねれば80歳近い年齢では濃度の低下が有意に検出されるかも知れない。しかし、経験的にいえることは、高齢者では安定した測定値の得られなかった症例が多く、検査中の固視、顔の固定など、信頼出来るデータを得るための基本的作業に問題がある場合が若年者に比べ多く、今後、加齢性黄斑変性などの高齢者を対象とした研究には、さらに検査方法の改善が望まれるところである。

白人を研究対象した上述の報告<sup>24)~26)</sup>と我々の結果との相違の原因として考えられることは、人種差以外にその測定方法の差による可能性もある。Kilbride ら<sup>24)</sup>は中心部30度の測定野、van Norren ら<sup>24)26)</sup>は3.8度の測定野を用いているが、我々のそれは中心部1度である。中心窩錐体細胞は中心窩外の錐体細胞より加齢変化を受けにくいとする結果が、信頼出来る組織学的方法を用いて最近人眼で報告されている。すなわち、Dorey ら<sup>30)</sup>は、10~80代までの18眼で、Gao ら<sup>31)</sup>は10~90代までの35眼の中心窩錐体細胞数と年齢との相関を統計学的に検討したところ、各個体差は大きかったが、年齢に関係なく中心窩錐体細胞数は一定であったという。これに対して、赤道部の錐体細胞数は年齢とともに有意に減少していることが組織学的に示され<sup>31)</sup>、網膜全視野刺激により記録する錐体系ERGの加齢変化<sup>32)</sup>と共通点がみられ

る。すなわち、中心窩錐体細胞とその他の網膜の錐体細胞は、その加齢変化が異なり、前者では加齢による数の減少がみられず、後者ではみられるものと考えられる。Densitometry で測定された錐体色素濃度は錐体細胞の数に関係すると考えられるため、大きな測定野を用いた Kilbride らの結果<sup>25)</sup>では濃度の加齢変化が有意にみられ、それより小さな測定野を用いた van Norren らの結果<sup>24)26)</sup>では一部に濃度の加齢変化がみられ、1度という極めて小さな測定野を用いた我々の結果では、濃度に関しては有意な加齢変化がみられなかったことは、測定した部位の視細胞の特性とも考えられる。一方、錐体色素の再生時定数に関しては、他の研究<sup>24)26)</sup>と共通して有意に遅延がみられた。濃度に減少がみられないのに再生速度のみが遅延する現象は、densitometry を用いた杆体色素(ロドプシン)の加齢変化の研究<sup>33)</sup>でも同様の所見がみられ興味深い。網膜色素上皮の加齢<sup>34)</sup>による代謝変化が関与している可能性がある。この他にも年齢とともに増加する白内障などの中間透光体の混濁も影響する可能性がある。しかし、中間透光体混濁は再生時定数を短くすることが予測され<sup>26)33)</sup>、今回の我々の結果で示された再生時定数の遅延をこの要素では説明できない。

今回の本装置の改良により、中心窩錐体色素の kinetics が他覚的に評価できるようになり、また日本人の正常値が示された。今後、多くの黄斑部疾患の病態生理を把握するために、今回の結果は有用であろう。

稿を終るにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました名古屋大学医学部眼科学教室の粟屋 忍教授に謝意を表します。本研究は文部省科学研究費一般研究 B(課題番号 62480362)、一般研究 C(課題番号 02670784)および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: 班長松井瑞夫教授)の補助により行われた。

## 文 献

- 1) Rushton WAH: Dark-adaptation and the regeneration of rhodopsin. *J Physiol* 156: 166—178, 1961.
- 2) Weale RA: Photochemical changes in the dark-adapting human retina. *Vision Res* 2: 25—33, 1962.
- 3) Mizuno K, Majima A, Ozawa K, Ito K: Red-free fundus photography. *Photographic optogram. Invest Ophthalmol* 7: 241—249, 1968.
- 4) Tanino T, Ohba N: Photographic retinal densitometry in the living human eye. *Jpn J Ophthalmol* 21: 227—241, 1977.
- 5) Kilbride PE, Read JS, Fishman GE, Fishman M: Determination of human cone difference spectra in spatially resolved regions of the fovea. *Vision Res* 23: 1341—1350, 1983.
- 6) Faulkner DJ, Kemp CM: Human rhodopsin measurement using a T.V.-based imaging fundus reflectometer. *Vision Res* 24: 221—231, 1984.
- 7) van Norren D, van de Kraats J: Imaging retinal densitometry with a confocal scanning laser ophthalmoscope. *Vision Res* 29: 1825—1830, 1989.
- 8) Carr RE, Ripps H, Siegel IM, Weale RA: Rhodopsin and the electrical activity of the retina in congenital night blindness. *Invest Ophthalmol* 5: 497—507, 1966.
- 9) Carr R, Ripps H, Siegel IM, Weale RA: Visual functions in congenital night blindness. *Invest Ophthalmol* 5: 508—514, 1966.
- 10) Alpern M, Holland M, Ohba N: Rhodopsin bleaching signals in essential night blindness. *J Physiol* 225: 457—476, 1972.
- 11) Keunen JEE, van Meel GJ, van Norren D: Rod densitometry in congenital stationary night blindness. *Applied Optics* 27: 77—83, 1988.
- 12) Rushton WAH, Henry GH: Bleaching and regeneration of cone pigments in man. *Vision Res* 8: 617—631, 1968.
- 13) van Norren D, van de Kraats J: Continuously recording retinal densitometry. *Vision Res* 21: 897—905, 1981.
- 14) van Norren D, van de Kraats J: Retinal densitometry with the size of a fundus camera. *Vision Res* 29: 369—374, 1989.
- 15) van Meel GJ, van Norren D: Foveal densitometry in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 1123—1130, 1983.
- 16) van Meel GJ, Smith VC, Pokorny J, van Norren D: Foveal densitometry in central serous chorioidopathy. *Am J Ophthalmol* 98: 359—368, 1984.
- 17) Keunen JEE, van Meel GJ, van Norren D, Smith VC, Pokorny J: Retinal densitometry in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 1515—1512, 1989.
- 18) Liem ATA, Keunen JEE, van Norren D: Foveal densitometry in adult-onset diffuse drusen. *Am J Ophthalmol* 114: 149—157, 1992.
- 19) 三宅養三: 黄斑部疾患の基礎と臨床。黄斑部局所 ERG の研究。日眼会誌 94: 1419—1449, 1988.
- 20) 斎藤 昭, 矢ヶ崎克哉, 三宅養三, 市川 宏: Retinal densitometer の試作。臨眼 44: 332—333, 1990.
- 21) Miyake Y: Layer-by-layer analysis of macular diseases with objectively measured visual functions. *Jpn J Ophthalmol* 34: 225—238, 1990.
- 22) 矢ヶ崎克哉, 三宅養三: 裂孔原性網膜剝離の復位眼の視機能回復。明順応・暗順応 perimetry による解析。眼臨 85: 2380—2391, 1991.
- 23) 王 景雪, 斎藤 昭, 三宅養三, 神保孝志, 梅野正義: ヒト錐体視物質濃度変化の他覚的測定装置の試作。医用電子と生体工学 29: 7—11, 1991.
- 24) van Norren D, van Meel GJ: Density of human cone pigments as a function of age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1014—1016, 1985.
- 25) Kilbride PE, Hutman LP, Fishman M, Read JS: Foveal cone pigment density difference in the aging human eye. *Vision Res* 26: 321—325, 1986.

- 26) **Keunen JEE, van Norren D, van Meel GJ**: Density of foveal cone pigments at older age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 985—991, 1987.
- 27) **Gregor Z, Joffe L**: Senile macular changes in the black African. *Br J Ophthalmol* 62: 547—550, 1978.
- 28) **Ferris FL III**: Senile macular degeneration: Review of epidemiologic features. *Am J Epidemiol* 118: 132—151, 1983.
- 29) **Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA**: Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am J Ophthalmol* 99: 185—187, 1985.
- 30) **Dorey CK, Wu G, Ebenstein D, Garsd A, Weiter JJ**: Cell loss in the aging retina: Relationship to lipofuscin accumulation and macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 1691—1699, 1989.
- 31) **Gao H, Hollyfield JG**: Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 1—17, 1992.
- 32) **Weleber RG**: The effect of age on human cone and rod Ganzfeld electroretinograms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20: 392—399, 1981.
- 33) **Liem ATA, Keunen JEE, van Norren D, van de Kraats J**: Rod densitometry in the aging human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 31—37, 1991.
- 34) **Hogan MJ**: Role of the retinal pigment epithelium in the macular disease. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 76: 64—70, 1972.