

片側性視神経炎患者における直接対光反射潜時と パターン視覚誘発電位 P 100 潜時の長期延長

陳 進輝, 鈴木 康夫, 大橋 勉, 加瀬 学

北海道大学医学部眼科学教室

要 約

片側性視神経炎患者のうち、視力が 1.0 以上に回復した 5 例を対象として、直接対光反射潜時とパターン視覚誘発電位 (以下、PVEP) の P 100 潜時について健眼との潜時差を定量的に求め、視機能回復の過程を検討した。視力、色覚が早期に回復したのに対し、対光反射潜時と P 100 潜時は長期にわたって延長していた。2 つの潜時が同時に延長したことにより、一般的に、視神経炎では対光反射に参与する網膜神経節細胞線維と形態覚をつかさどる網膜神経節細胞線維が同時に障害され、これら線維の完全修復には長期間の日数が必要であることが示唆

された。回復過程における両潜時のピアソン積率相関係数は高く、対光反射潜時と PVEP 潜時は相関して回復していることが判明した。しかし、両者の回復速度に関しては、急性期では直接対光反射潜時が早い傾向を認め、慢性期では P 100 潜時の回復した症例が多かった。(日眼会誌 99:226-231, 1995)

キーワード：片側性視神経炎、潜時、パターン視覚誘発電位、直接対光反射

Long-term Prolongation of Direct Pupillary Light Reflex Latency and P100 Latency of Pattern Visual Evoked Potential in Unilateral Optic Neuritis

Shinki Chin, Yasuo Suzuki, Tsutomu Ohashi, and Manabu Kase

Department of Ophthalmology, Hokkaido University School of Medicine

Abstract

We evaluated the visual functions of visual acuity, color sense, direct pupillary light reflex and pattern visual evoked potentials (P100) in five patients with unilateral optic neuritis whose visual acuity improved to 1.0 or better in order to assess the recovery of the impaired optic nerve fibers from the inflammatory process. During follow-up periods the direct light pupillary reflex was electropupillographically recorded and the P100 latency of visual evoked potentials was examined in both eyes. The temporal course of their differences showed a biphasic curve: the acute stage showed a rapid decrease of the differences and the chronic stage showed a flat line analysis of Pearson's correlation coefficient revealed that latency differences were

mutually altered although there was a tendency for differences of direct pupillary reflex latency to decrease more rapidly at the acute stage than those of P100 latency. The present study demonstrated that the two different classes of the optic nerve fibers originating from the retinal ganglion cells, pupillary reflex-related fibers and form vision-related fibers, were damaged to the same degree by the inflammation, in spite of their morphological differences. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:226-231, 1995)

Key words: Unilateral optic neuritis, Latency, Pattern VEP, Direct pupillary light reflex

別刷請求先：060 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目 北海道大学医学部眼科学教室 陳 進輝
(平成 6 年 1 月 25 日受付, 平成 6 年 9 月 7 日改訂受理)

Reprint requests to: Shinki Chin, M.D. Department of Ophthalmology, Hokkaido University School of Medicine, Kita 15 Nishi 7, Kita-ku, Sapporo-shi, Hokkaido 060, Japan

(Received January 25, 1994 and accepted in revised form September 7, 1994)

I 緒 言

視神経炎は、種々の原因で視神経線維、特に乳頭黄斑線維が選択的に障害され、時に失明に至る疾患である。視神経炎の病態を理解する上で視神経炎後の回復過程を他覚的視機能検査で知ることが重要である。一般的に、視神経炎では、他覚的視機能検査のうち、対光反射および視覚誘発脳波の両潜時がともに延長すると報告されており^{1)~4)}、特に、relative afferent pupillary defectは視神経疾患の診断に重要である^{5)~7)}。視神経線維を形成する網膜神経節細胞は、ネコ⁸⁾⁹⁾およびサル^{10)~14)}において形態学的、電気生理学的に分類され、網膜レベルですでに機能分化されており、ヒトにおいても同様な網膜神経節細胞の機能分化があると考えられている。視神経炎は視神経線維中の対光反射に関与する神経節細胞軸索と形態覚をつかさどる神経節細胞軸索をともに障害すると推定されるが、両者の回復過程については未だ明らかでない。今回我々は、片側性で回復後の視力が1.0と良好であった視神経炎患者5症例について、健眼と患眼の対光反射およびPVEPの潜時差の回復経過を検討した。

II 対象および方法

対象は、1990年3月から1991年2月の間に北海道大学付属病院眼科を受診した片側性視神経炎患者のうち、初発例で、視力が1.0以上に回復し、健眼のP100潜時の延長を認めず（健常者平均値±2標準偏差をこえない）、経過中に有意な変動を認めなかった5例を対象とした（表1）。男性が1例、女性が4例で、年齢は21~49歳、平均35.8歳であった。このうち、3例は多発硬化症（multiple sclerosis, MS）の疑いで、2例は原因不明の視神経炎であった。MSの診断は、1982年にワシントンで開かれたMS診断に関するワークショップでの診断基準¹⁵⁾に従った。各症例のMRI所見は、症例1では、short time inversion recovery法（以下、STIR法）で左視神経の高輝度信号および腫脹を認めたが、T2およびプロトン密度強調画像で脱髄斑は認められなかった。症例2では、STIR法で視神経の異常は認められず、T2

およびプロトン密度強調画像で両側の前頭葉白質内と両側脳室前角付近に脱髄斑と思われる高輝度領域が散在していた。症例3では、STIR法で右視神経の腫脹を認め、T2およびプロトン密度強調画像で両側の側脳室周囲の白質内に脱髄斑と思われる高輝度領域が数個認められた。症例4では、STIR法で左視神経の高輝度信号および腫脹を認め、T2およびプロトン密度強調画像で右側脳室後角付近と左側脳室前角付近の白質内に各1個ずつ脱髄斑と思われる高輝度領域が数個認められた。症例5では、明らかな異常は認められなかった。視神経炎は視神経乳頭炎が3例、球後視神経炎が2例で、経過良好な症例2と4はビタミン剤の投与のみで経過をみたが、初診時視力不良であった症例1, 3, 5にはステロイドパルス療法を施行した。発症から最終受診日までの日数は、349~700日であった。直接対光反射潜時およびP100潜時は、変化が著しい急性期には週3回以上の頻度（特に、矯正視力が健眼と同様に回復するまではほぼ毎日）で測定し、両潜時の変化が少なくなった慢性期には、1~2か月毎に観察した。

方法として、視力はランドルト環による5m視力で測定し、屈折異常があれば矯正した上で測定した。色覚異常の検出はパネルD-15および標準色覚検査表第2部後天異常用（SPPII）で行い、両検査ともminor errorが消失した時点の色覚の回復とした。Uthoff徴候は、急性期と慢性期に調査し、特に慢性期は複数回調査した。温度40度以上の浴槽に約10分入浴し、口内温測定で体温の上昇（38.7~39.3度）を確認後、両眼の視力測定を行った。5m視力で2段階以上視力が低下し、かつ自覚的にも明らかな視力低下を認めた時を陽性とした。直接対光反射は20分間の暗順応の後、赤外線電子瞳孔計（浜松ホトニクス社製）を用いて行った。光刺激は瞳孔面上で直径1.0mm、光刺激照度65.5lux、入射角5.7度となるスポット光で、1秒間のopen-loop下の光刺激を行い測定した。記録装置にシグナルプロセッサー（日本電気三栄社製）を用いて5~10分の暗順応時間をおいて6回の同期加算を行って潜時を測定した。さらに、これを各眼ごとに3回測定し、潜時が判定できた値の平均対光反射潜

表1 対象症例の臨床データ

症例	性	年齢(歳)	患眼	初診時 矯正視力(右)	最終 矯正視力(右)	視神経炎 のタイプ	原因
1	女	42	左	1.0 手動弁	1.2 1.2	視神経乳頭炎	不明
2	男	49	右	0.1 1.2	1.5 1.5	視神経乳頭炎	MS probable
3	女	29	右	0.01 1.5	1.5 1.5	球後視神経炎	MS probable
4	女	21	左	1.0 0.04	1.2 1.2	球後視神経炎	MS probable
5	女	38	左	1.5 光覚不弁	1.2 1.2	視神経乳頭炎	不明

MS：多発硬化症

時を求めた。PVEPについては、刺激としてTVモニター上に平均輝度167 cd/m²、コントラスト76%の市松模様を全視野刺激で反転頻度1 Hzで提示し、格子視角を30分、全刺激視野の視角を16度とした。これをシグナルプロセッサを用いて512回加算の上、複数回測定して平均P100潜時を求めた。そして、視神経炎患者の直接対光反射潜時およびPVEPのP100潜時についてそれぞれ健眼との差を求め、その経過について検討した。また、両潜時の測定可能になる時期が異なったため、急性期の潜時の回復を比較するために、測定可能になった日から潜時が50%回復するまでの日数を用いて比較した。

III 結 果

1. 視力、色覚の回復過程

5症例中から代表例(症例3)の臨床経過をみると、この症例は、発症後6日目に初診し経過観察していたが、視力回復が認められないため、12日目からステロイドパルス療法を開始した。患眼視力は発症後14日目から急速に回復して発症後20日目に1.5と上昇し、その後視力低下はみられなかった(図1A)。5症例の患眼視力が発症

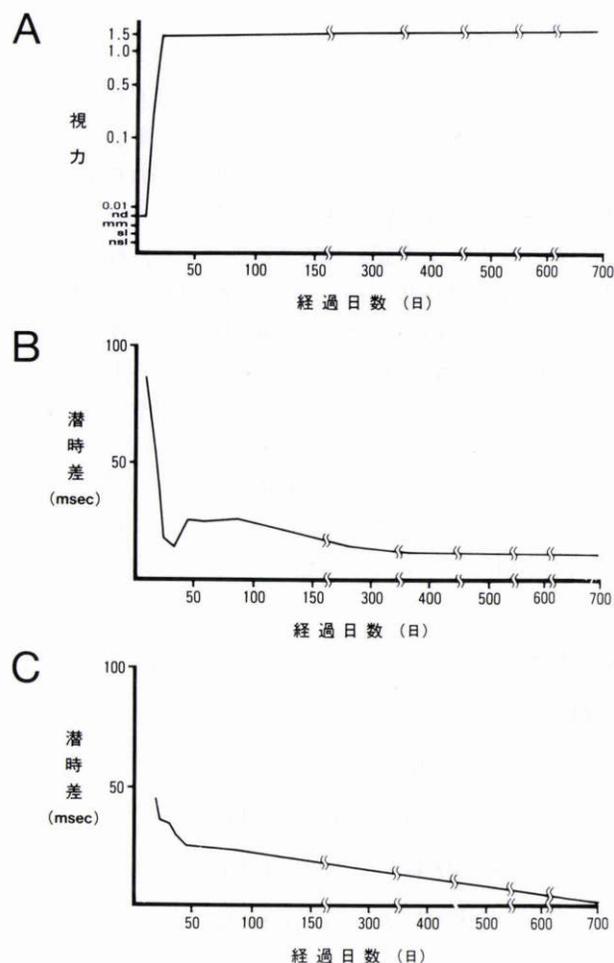


図1 症例3の患眼視力(A)、直接対光反射潜時差(B)およびP100潜時差(C)の経過。

後1.0に回復するのに要した日数は、最短例で20日、最長例で47日、平均34.4日であった。色覚が回復するまでの日数は、最短例で17日、最長例で50日、平均30.6日で、1症例のみが患眼視力1.0に達して3日後に回復したが、その他の症例は患眼視力が1.0となる以前に回復し、平均日数でも患眼視力1.0回復より約4日先行していた。

2. Uthhoff 徴候

5例中3例(症例1, 2, 3)にUthhoff徴候を認めた。陰性であった2例(症例4, 5)は観察期間中陰性で、陽性であった3例は観察期間中陽性が持続した。陽性を認めた3例で、健眼の視力および自覚症状の変化を認めなかった。

3. 対光反射潜時の回復過程

症例3の直接対光反射潜時の経時的变化を図1Bに示す。直接対光反射潜時が測定できるまでに要した日数は7日で、潜時差82 msecであった。その後、急激な回復傾向を示すが、30日頃から平坦な曲線を示し、700日目でも13.0 msecの潜時差が認められた。症例3の1秒間の光刺激に対する直接対光反射記録の経時变化をみると(図2), 1は発症後7日目, 2は17日目, 3は26日目, 4は86日目, 5は555日目の対光反射曲線で、短い縦線で示される反応開始点は、それぞれ322, 289, 271, 267, 252 msecと次第に短縮し、それに伴い反応量が増大した。5症例の直接対光反射出現までに要した日数は最短7日で、最長21日(平均11.2日)であり、対光反射50%回復日数は2~11日(平均6.2日)であった(表2)。

4. PVEPのP100潜時の回復過程

症例3のPVEPのP100潜時の経時的变化を図1Cに示す。P100潜時が測定できるまでに要した日数は17日で、潜時差は46.7 msecであった。その後、急速な回復傾向を示し、40日目頃から直接対光反射潜時同様に徐々に平坦化するが完全に平坦化せず、直接対光反射潜

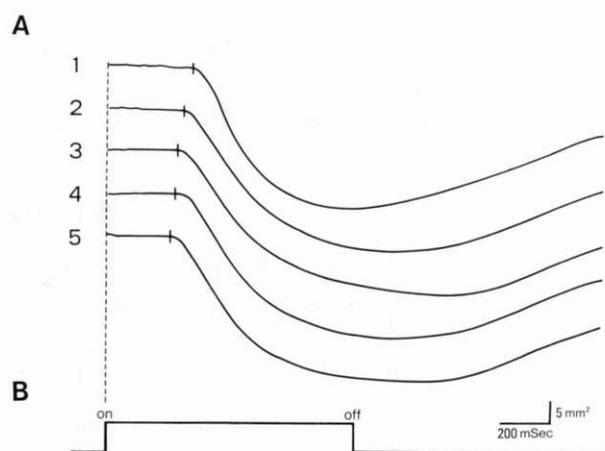


図2 症例3の患眼対光反射波形の経過。

Aの曲線は対光反射による瞳孔面積の変化で、1は発症後7日目, 2は17日目, 3は26日目, 4は86日目, 5は555日目である。Bは1秒間の光刺激。

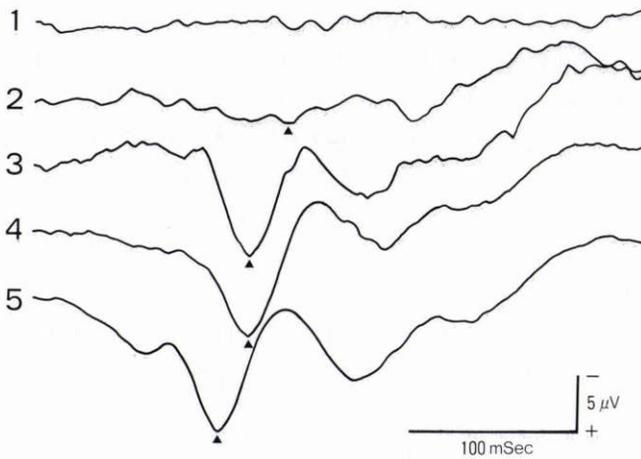


図3 症例3の患眼PVEP波形の経過。

1は発症後7日目、2は17日目、3は26日目、4は86日目、5は550日目で、図2の曲線に経過日数が対応している。矢じりはP100潜時を示す。

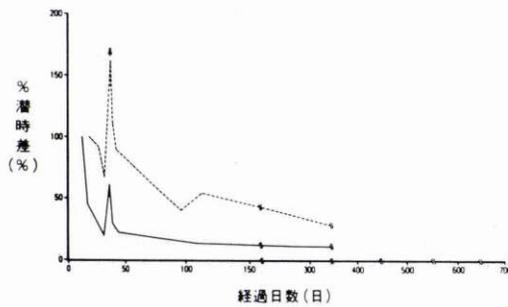
表2 健眼との対光反射潜時差およびP100潜時差が測定開始直後の50%に回復するのに要した日数

症例	対光反射潜時	P100潜時
1	2(日)	78(日)
2	6	4
3	11	76
4	7	16
5	5	67
平均	6.2±3.3	48.2±35.4

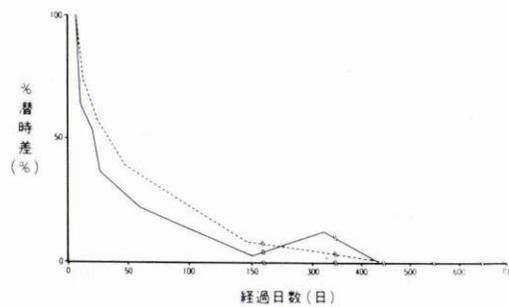
平均値±標準偏差

時に比較して僅かながら回復傾向は継続し、700日目で潜時差6.0 msecまで回復している。PVEP波形の経時的变化をみると(図3), 1は発症後7日目、2は17日目、3は26日目、4は86日目、5は550日目のPVEP曲線で、矢じりで示されるP100潜時が155, 124, 125,

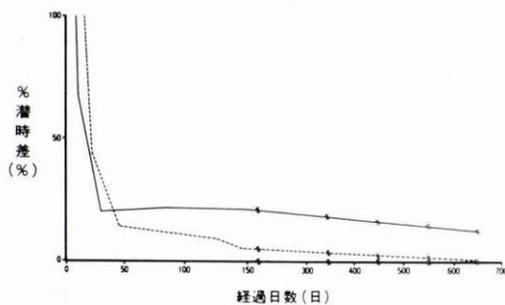
症例1



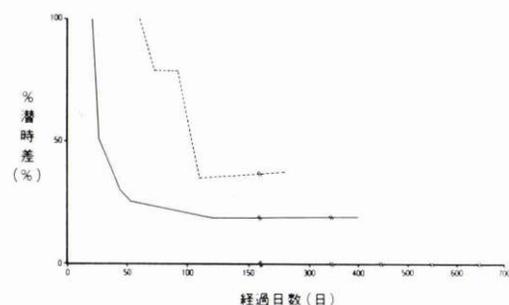
症例4



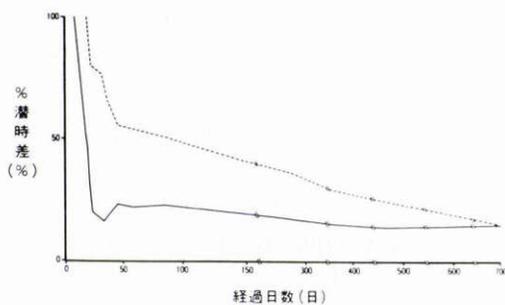
症例2



症例5



症例3



実線：対光反射 点線：P100

図4 5症例の健眼との直接対光反射潜時差およびP100潜時差の経過。

5症例の直接対光反射とPVEPのP100の潜時差を、最初に測定できた潜時差を100%として両曲線を各症例毎にオーバーラップさせた。両潜時も急速な回復を示し、その後は緩徐な回復傾向を示す。

106 msec と短縮し、それに伴い振幅も増大していた。5 症例の P 100 潜時出現までに要した日数は最短 6 日、最長 53 日 (平均 22.0 日) であり、P 100 潜時 50% 回復日数は 4~78 日 (平均 48.2 日) であった (表 2)。

5. 直接対光反射潜時差および PVEP の P 100 潜時差曲線の変動と相関

回復過程の 5 症例の直接対光反射と PVEP の P 100 の潜時差を、最初に測定できた潜時差を 100% として両曲線を各症例毎にオーバーラップさせると (図 4)、急性期では急峻な回復、つまり、潜時差の短縮が生じ、慢性期では平坦化がみられ、各症例とも両曲線が同じように 2 相性のカーブを示していた。さらに、症例 1 の経過中、発症後 36 日目に患眼視力が 0.8~0.3 に低下し、一過性に再増悪を認めた。この時の直接対光反射潜時差は 54 msec (図 4、矢印)、PVEP の P 100 潜時差は 100.8 msec で (図 4、矢印)、両潜時ともに再増悪時に同時に延長した。そこで、両潜時差が回復過程において同一の機序により短縮するのかどうかを知るために、潜時変化量が多い発症後 100 日以内の両回復曲線の相関についてピアソン積率相関係数を用いて調べてみた。その結果、5 症例の相関係数は 0.97, 0.81, 0.67, 0.99, 0.98 と高値を示し、両者の間には有意な相関が認められた。

IV 考 按

片側性視神経炎 5 症例について、視機能の回復過程を長期にわたり検討した。その結果、自覚的検査である視力、色覚の回復は発症後平均 34.4 日、30.6 日の日数を要し、色覚の回復の方が早い傾向を認めた。一方、他覚的検査である対光反射潜時および PVEP の P 100 潜時の延長は、これまでの報告²¹⁾⁶⁾のようにかなり長期間存在していた。しかしながら、これまでの対光反射潜時や PVEP 潜時に関する報告²¹⁾⁶⁾は、片側性と両側性を同時に取り扱っているものが多く、潜時の延長を健常者の平均値と標準偏差を用いて検討してきた。正常人においても、P 100 潜時や対光反射潜時は加齢により延長し^{17)~19)}、僅かながら性差も認められるため²⁰⁾²¹⁾、僅かな潜時の延長があっても正常群 (回復群) に含まれる可能性があり、回復期の潜時の経過を追跡することは難しいと考えられる。今回はその危険性を除去するため、片側性視神経炎の症例のみを抽出し、個体差のない左右眼⁵⁾²²⁾について両潜時を経時的に記録し検討した。また、MS では、健眼においてもパターン視覚誘発電位で高率に潜時の延長が認められ²⁰⁾²³⁾、subclinical に障害されている可能性があるため、健眼の P 100 潜時の延長を認めず (健常者平均値 ± 2 標準偏差をこえない)、経過中に有意な変動を認めなかった症例を対象とした。その結果、直接対光反射潜時差および P 100 潜時差の回復過程はともに急性期と慢性期の二相性を示していた。さらに、今回の経過観察中、一過性に再増悪した症例 (症例 1) において、潜時の曲

線はほぼ同期性の変動を認めたことから、両曲線の変動の相関を、2 変数間の相関の程度 (強さ) や相関性を検定するのに有用であるピアソン積率相関係数を用いて調べてみた。両者のピアソン積率相関係数は 0.67~0.99 と高く、このことは、両潜時の間に有意な相関が存在することを意味しており、同期性の増悪は対光反射および PVEP の伝導路の障害が同一機序 (すなわち一次的炎症) の障害による可能性を示唆していた。しかし、反応出現日数では、直接対光反射が平均 11.2 日、P 100 潜時が平均 20.0 日を要し、直接対光反射潜時の方が早く出現する傾向にあった。さらに、急性期を潜時の 50% 回復日数で比較すると、5 症例中 4 例で直接対光反射潜時の方が早期回復を認め、平均でも対光反射潜時の回復日数の方が短く、急性期では直接対光反射の回復がよかった。視神経を形成する網膜神経節細胞は形態学的、電気生理学的に主に 3 つの細胞 (X-, Y-, W-細胞) に大別され、その投射部位も異にしている⁸⁾²⁴⁾²⁵⁾。さらに、X-細胞は視覚系、Y-細胞は眼球運動系、W-細胞は調節・瞳孔系の求心路を発していると考えられている。また、網膜内分布および密度についても各細胞での違いが認められ、X-細胞は受容野が狭く中心野に集中して入るのに対し、W-細胞の受容野は visual streak を中心に広く網膜全体に分布している。X-細胞および W-細胞の軸索は主に視神経の中央部を走行しているが、視神経患者にみられる中心暗点の出現および対光反射、視覚誘発脳波の潜時の遅延はこれらの線維の障害を示している。今回みられた急性期における対光反射潜時と P 100 潜時の回復速度の差は、X-細胞と W-細胞との解剖学および走行部位の差異に基づくものと考えられた。さらに、慢性期での視力回復後長期に渡る両潜時の延長は、今回 Uhthoff 徴候²⁶⁾陽性であった 3 例が観察期間中に Uhthoff 徴候が消失せず長期存在したことと同様に、視神経線維が障害された後の髄鞘の完全修復には長期間を要することを示唆しているものと考えられた。

稿を終えるにあたり、御校閲を頂きました松田英彦教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 柿栖米次, 安達恵美子, 溝田 淳: 多発性硬化症における視神経炎と PVEP. 日眼会誌 91: 230-234, 1987.
- 2) 藤本尚也, 安達恵美子: 視神経炎 (症) における色覚と視力, 視野, パターン PVCEP との比較. 眼紀 40: 1810-1813, 1989.
- 3) 長谷川幸子, 石川 哲, 岸田千穂子, 辻沢宇彦: 視神経ニューロパチーの対光反射分析. 神経眼科 4: 423-428, 1987.
- 4) Alexandridis E, Argyroulos TR, Krastel H: The latent period of the pupil light reflex in lesions of the optic nerve. Ophthalmologica 182: 211-217, 1981.
- 5) 永島保男, 加藤 勝, 渡邊郁緒: 片側性視神経炎にお

- ける Relative Afferent Pupillary Defect と VEP との関係. 日眼会誌 95: 1004—1008, 1991.
- 6) **Cox TA, Thompson HS, Corbett JJ**: Relative afferent pupillary defects in optic neuritis. *Am J Ophthalmol* 92: 685—690, 1981.
 - 7) 小笠原孝祐, 高橋洋司, 小田島祥司, 田沢 豊: Swinging flashlight test による relative afferent pupillary defect の検出能. *臨眼* 39: 745—750, 1985.
 - 8) 福田 淳: 視覚中枢入力 of 多元性—猫網膜神経細胞の三型分類. *生体の科学* 26: 442—452, 1975.
 - 9) **Boycott B, Wassle H**: The morphological types of ganglion cells of the domestic cat's retina. *J Physiol* 240: 397—419, 1974.
 - 10) **Leventhal AG, Rodieck RW, Dreher B**: Retinal ganglion cell classes in old-world monkey morphology and central projections. *Science* 213: 1139—1142, 1981.
 - 11) **Perry VH, Oehler R, Cowey A**: Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience* 12: 1101—1123, 1984.
 - 12) **Perry VH, Cowey A**: Retinal ganglion cells that project to the superior colliculus and pretectum in the macaque monkey. *Neuroscience* 12: 1125—1137, 1984.
 - 13) **Merigan H, Eskin TA**: Spatio-temporal vision of macaques with severe loss of P β retinal ganglion cells. *Vision Res* 26: 1751—1761, 1986.
 - 14) 若倉雅登: 視神経—Visual perception and testing in optic nerve diseases—. *眼科* 35: 1045—1051, 1993.
 - 15) **Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WL, Davis FA, Ebers GC, et al**: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13: 227—231, 1983.
 - 16) **Bos JE, Fock JM, Reulen JPH, Van Lith GHM**: Pupil constriction and visual evoked potential latency in optic neuritis. *Neuro-ophthalmol* 10: 187—196, 1990.
 - 17) **Allison T, Hume AL, Wood CC, Goff WR**: Developmental and aging changes in somatosensory, auditory and visual evoked potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 58: 14—24, 1984.
 - 18) 長谷川幸子, 石川 哲: 正常対光反射の加齢による変化. *日眼会誌* 93: 955—961, 1989.
 - 19) 安達恵美子: 視機能の老化と視覚誘発電位. 正文社, 千葉市, 1991.
 - 20) 黒岩義之, **Celesia GG**: 視覚誘発電位. 東京, 西村書店, 1989.
 - 21) 大西洋一郎, 内海 隆, 橋本忠男, 難波 健: Open-loop 下対光反射の性差ならびに加齢変化. *眼紀* 30: 921—926, 1979.
 - 22) 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. *日眼会誌* 86: 2190—2197, 1982.
 - 23) **Halliday AM, McDonald WI, Mushin J**: The visual evoked response in the diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J* 4: 661—664, 1973.
 - 24) 三輪正人: X-, Y-, W-cell 系投射経路のそれぞれの機能と可塑性の相違について. *神経眼科* 6: 30—39, 1989.
 - 25) 杉岡美保, 渡部真三, 福田 淳: 神経線維の機能分化と変性・再性の過程. *神経眼科* 9: 440—445, 1992.
 - 26) 大橋 勉, 兵藤俊樹, 加瀬 学: 髄膜炎による両側性視神経炎患者の Uhthoff 徴候について. *日眼会誌* 90: 782—786, 1986.