

優性遺伝性若年型視神経萎縮の視機能

寺崎 浩子, 三宅 養三, 粟屋 忍, 堀尾 直市

名古屋大学医学部眼科学教室

要 約

優性遺伝性若年型視神経萎縮の8家系36例のうちの18例と、臨床的には正常と考えられた発症者の同胞2名について、色覚、心理物理検査を中心に視機能を調べた。色覚検査では、8家系中7家系には青黄異常を主体として示す症例が家系内に1人は存在した。しかしながら、色覚検査の全体の評価から典型的な青黄異常と判定されるのは、僅かに4例と考えられ、視神経疾患における後天性色覚異常の特異性の低さを示した。赤緑異常を主に示す1家系がみられた。3家系5例における視感度測定

においては、短波長領域の著明な感度低下とともに、中長波領域でも感度低下を示した。また、視力、眼底が正常な同胞の検査で青錐体系機能の異常が示唆されたが、青錐体系機能ではいろいろな要因で容易に感度低下が起こるので、慎重な検討が必要であると考えられる。(日眼会誌 99:964-971, 1995)

キーワード：優性遺伝性若年型視神経萎縮, 色覚異常, 視感度

Visual Functions of Dominantly Inherited Juvenile Optic Atrophy

Hiroko Terasaki, Yoza Miyake, Shinobu Awaya and Naoichi Horio

Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine

Abstract

Visual functions including color vision and spectral sensitivity were investigated in 18 of 36 patients and in 2 persons with normal visual acuity in 8 families with dominantly inherited juvenile optic atrophy. Seven of the 8 families had at least one member who showed mainly acquired blue-yellow color vision deficiency. However, only 4 patients showed typical blue-yellow color vision deficiency, which suggested nonspecific characteristics of color vision deficiency in optic neural diseases. One family showed mainly acquired red-green color vision deficiency. Spectral sensitivity functions measured in 5 patients of 3 families showed sensitivity loss in

the middle and long wavelength range as well as markedly decreased sensitivity in the short wavelength range. Decrease in spectral sensitivity in the short wavelength range or minimal blue-yellow color vision defect in a subject's brothers with normal visual acuity is interesting, but further study is needed because blue sensitivity decreases easily in various conditions. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:964-971, 1995)

Key words: Dominantly inherited juvenile optic atrophy, Color vision deficiency, Spectral sensitivity

I 緒 言

優性遺伝性若年型視神経萎縮は、多くの視神経疾患が赤緑異常を主体とした色覚異常を示す中で、青黄異常を示すことが特徴の1つといわれている^{1)~5)}が、赤緑異常を主体とした症例^{6)~8)}や、高度な障害により全色盲様の症例も報告⁹⁾されている。一方、本疾患は、同一家系内でも障害の程度に大きな差があることも知られており^{2)10)~13)}、最近では、臨床的には正常な症例も存在する可能性が考えられている¹⁴⁾。

本邦では、これまで大庭ら⁵⁾、小口¹⁵⁾、中塚ら¹⁶⁾、吉川ら¹⁷⁾、加藤ら¹⁸⁾、雲井ら¹⁹⁾のそれぞれ1家系、若倉ら²⁰⁾、Miyakeら²¹⁾のそれぞれ2家系の計10家系の報告がある。一方、我々は2世代または3世代にわたり視力障害と視神経萎縮を示し、本疾患が考えられる8家系の36例(Miyakeら²¹⁾がすでに報告した2家系を含む)を経験したが、そのうち18例と、臨床的には正常と考えられた発症者の同胞2名について、色覚、心理物理検査を中心に視機能を調べたので報告する。

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 寺崎 浩子
(平成6年12月28日受付, 平成7年3月24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-shi, Aichi-ken 466, Japan

(Received December 28, 1994 and accepted in revised form March 24, 1995)

II 症 例

家系図を図1に示す。家系調査または検査で視力障害を示した36例のうち、男性は18例、女性は18例で同数である。以下には、今回検査対象とした視力障害を示す18例について述べる。症例には検査の内容をよく説明し、同意を得ている。

検査時の症例の年齢は5～59歳で、8家系の発端者のうち、6例は0代から10代であり、小学校の就学時検診で指摘されている。

視力は、一番低い者では0.04、良い者では0.8で、左右差は比較的少なかった。視力と症例の年齢には関係がみられなかった。

Goldmann 視野検査では、周辺視野は正常であったが、マリオット盲点の拡大を示すか、中心比較暗点を示す症例が半数以上にみられた(表1)。

眼底所見では、いわゆる耳側蒼白を示す者がほとんどであり(代表として症例18を示す)、症例19, 20のように視力が著しく低い症例でも、視神経乳頭はいわゆる耳側蒼白を示しているが、他に低形成を示す症例17や、全体に萎縮を示す症例(症例6, 8, 14)もみられた(図2)。症例19の視力は右眼0.05(0.06×-3.5)、左眼0.04(0.06×-4.0)、同胞の症例20の視力は右眼0.03(0.05×-4.5 cyl-2.0 Ax. 70°)、左眼0.03(0.04×-5.5)で中等度近視であるが、眼底は豹紋状で網膜絡膜萎縮が認められた。

次に、色覚検査の結果を示す。まず、仮性同色表として青黄異常と赤緑異常が検出可能な標準色覚表第2部

表1 視力, Goldmann 視野の結果

症例	年齢	性	視 力		Goldmann 視野	
			右	左	右	左
I 1	47	男	0.5	0.5	正常	正常
	2	女	0.3	0.4	正常	正常
II 3	38	女	0.8	0.7	CS	CS
	4	女	0.4	0.3	CS	CS
III 5	25	男	0.7	0.3	正常	正常
IV 6	31	女	0.1	0.1	CS	CS
	7	男	0.1	0.2	/	/
V 8	46	女	0.2	0.2	M	M
	11	男	0.3	0.3	M	正常
VI 12	39	男	0.3	0.3	正常	正常
	13	男	0.3	0.3	正常	正常
VII 14	38	女	0.1	0.09	CS	CS
	15	男	0.1	0.1	CS	CS
VIII 16	11	女	0.1	0.2	CS	CS
	17	女	0.7	0.7	M	M
18	31	女	0.5	0.5	M	M
	19	女	0.06	0.06	CS	CS
20	7	男	0.05	0.04	CS	CS

CS: 中心比較暗点 M: マリオット盲点拡大

(SPP-2) および AO-HRR 表 (HRR 表) を用いた。SPP-2 では青黄、あるいは赤緑異常用の表が、全表が読めない者を強度異常、読めない表がある者を異常、全表読める者を正常と、3段階に分けて示すと青黄異常の方が強度にでている症例も3例あるが、多くの症例で青黄異常と赤緑異常が同程度に、あるいは両者とも強度に合併しているか、全色盲様であった。HRR 表においては、表の規定に従って分類したが、同様に青黄異常と赤緑異常が同

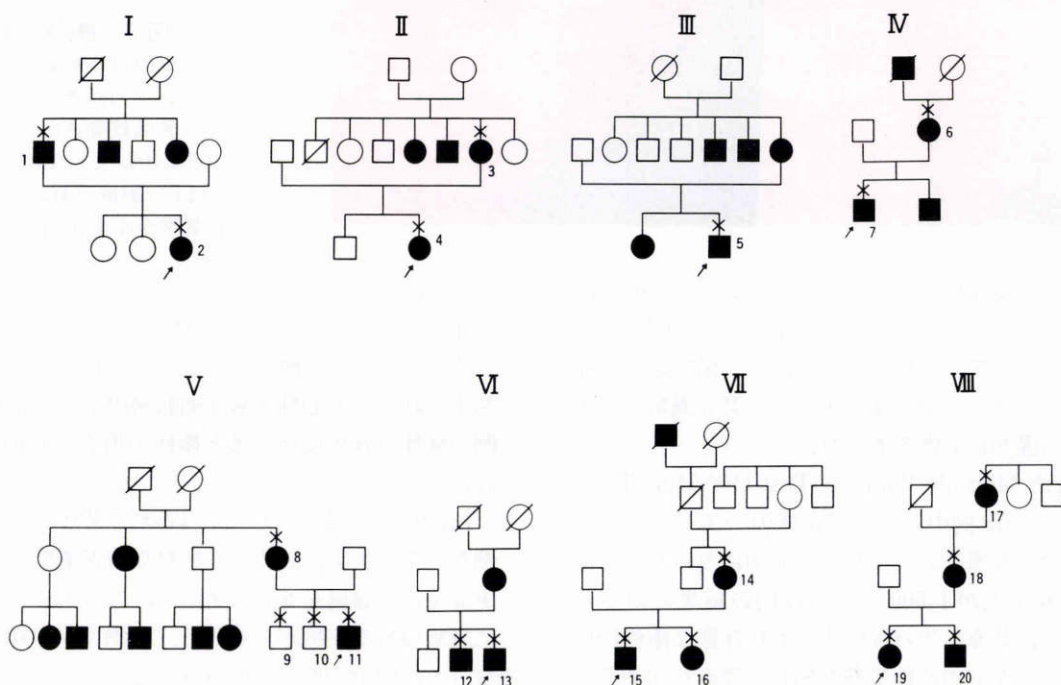


図1 家系図。

黒四角または黒丸: 視力障害, 斜線四角: 死亡, X: 検査施行, /: 発端者

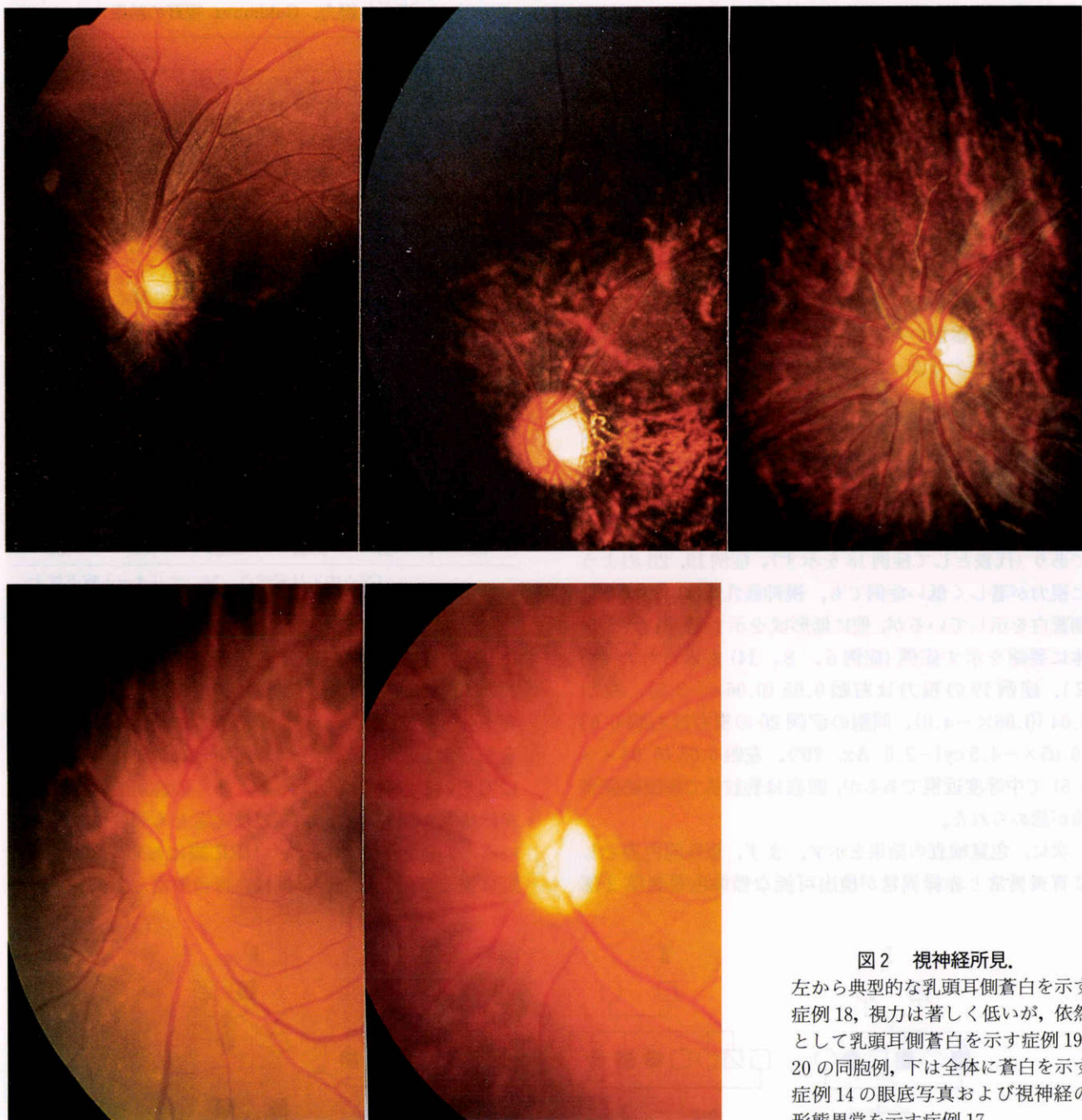


図2 視神経所見.

左から典型的な乳頭耳側蒼白を示す症例18, 視力は著しく低い, 依然として乳頭耳側蒼白を示す症例19, 20の同胞例, 下は全体に蒼白を示す症例14の眼底写真および視神経の形態異常を示す症例17.

程度に, あるいは両者とも強度に合併していた (図3).

パネルD-15テストにおいては, 合併した症例から全色盲様の強い異常を示す症例があり, 不合格であった症例のみ, そのパターンを図4に示すが, 第3異常と判定される症例は僅かに2例であった.

Farnsworth-Munsell 100-Hue Test (100-Hue Test) では, 検査した18例中, 第3異常様のパターンを示したのは8例で, 6家系のいずれかの症例にみられた. 図5には, 総偏差点が1,000以下の症例の結果のみ示した. この中で, 北原ら²²⁾の解析法により有意な極性の度合いがあり, しかも中心性漿液性網脈絡膜症を典型例として選んだ青黄異常の基準に当てはまる症例は僅かに4例であった. 総偏差点と症例の年齢には関係はみられな

かった.

北原ら²²⁾の方法に従って解析した結果を示すと, いわゆるスコトピック軸を示す症例の方が多く, 青黄異常と判定されても中心性漿液性網脈絡膜症で北原ら²²⁾が得た症例の極性の分布に比べると極性の度合いが低かった (図6).

Lanthony's New Color Testで異常が検出された症例を図7に示す. ここでも純粋な青黄異常を示す症例は少なく, 赤緑異常を合併するか, スコトピック軸の方向に異常のある症例がみられた. 1例に赤緑異常が主体になった症例 (症例8) がみられた.

3家系5症例に視感度測定を行った (図8). 方法は, 大きさ5度の白色背景光上に1度, 50 msの各波長の刺

家系	症例	年齢	性
I	1	47	男
	2	12	女
II	3	38	女
	4	11	女
III	5	25	男
	6	31	女
IV	7	5	女
	8	46	女
V	11	17	男
	12	39	男
VI	13	34	男
	14	38	女
VII	15	13	男
	16	11	女
VIII	17	59	女
	18	31	女
	19	8	女
	20	7	男

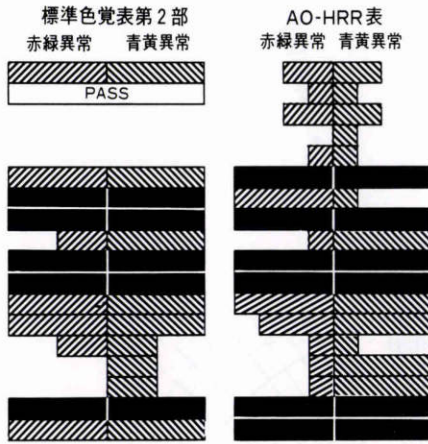


図3 標準色覚表第2部 (SPP-2) および AO-HRR 表 (HRR 表) の結果。

黒の棒は全表読めない症例。SPP-2では、青黄、あるいは、赤緑異常用の表が、それぞれ全表が読めないものを強度異常 (長い斜線)、読めない表があるものを異常 (短い斜線)、全表読めるのを正常 (PASS) と3段階に分けて示す。HRR表は、表の規定に従って4段階にそれぞれの型の異常を程度分類した。

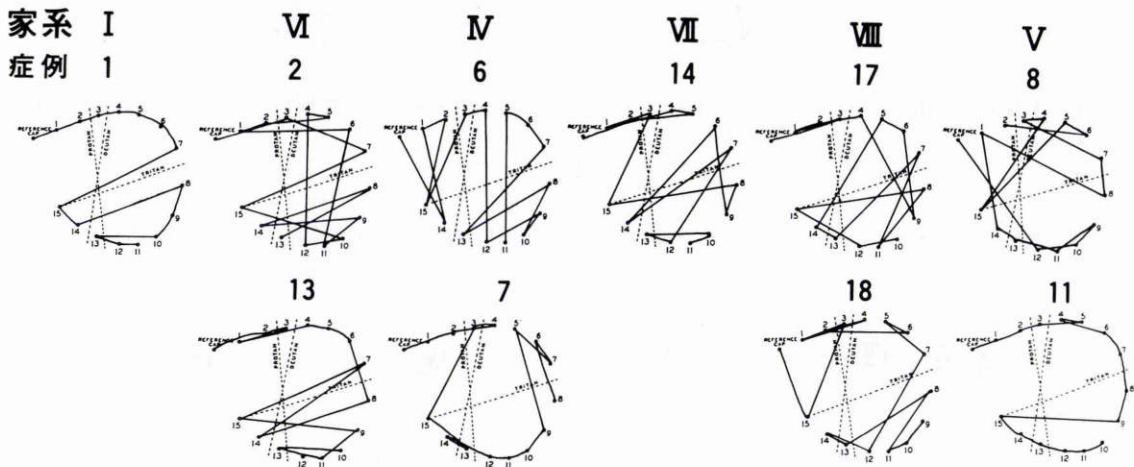


図4 パネル D-15 テストの結果。不合格であった症例のみ、そのパターンを示す。

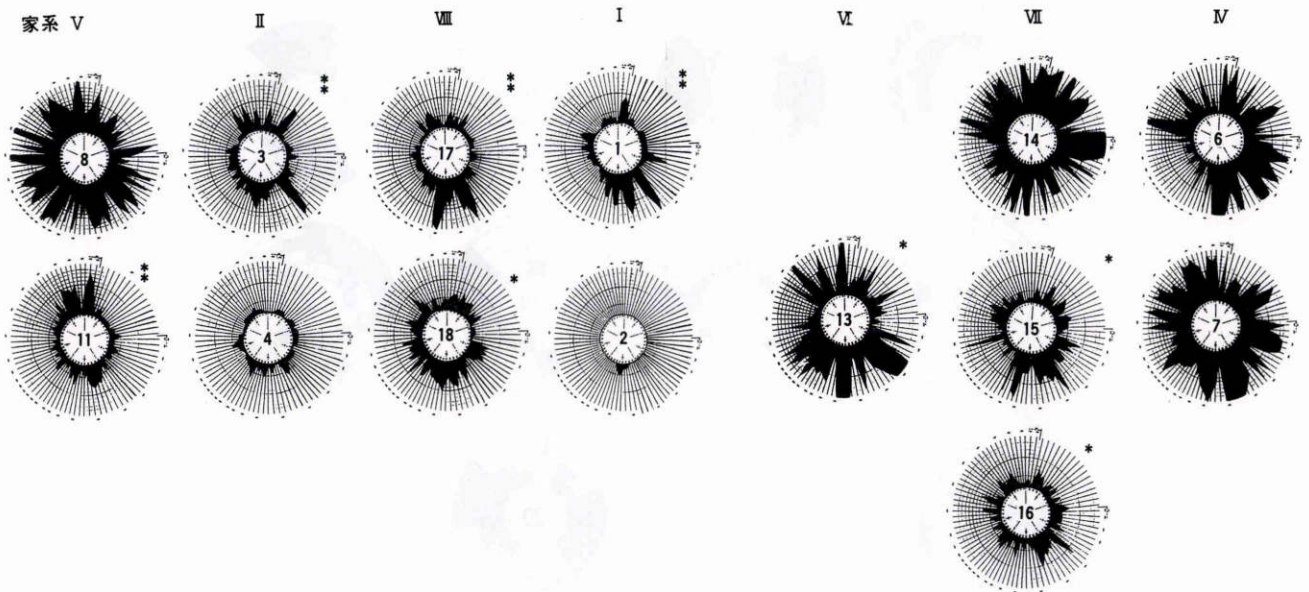


図5 Farnsworth-Munsell 100-Hue Test の結果。

総偏差点が1,000以下の症例の結果のみを示した。**は北原ら²²⁾の解析法により典型的な青黄異常に属するもの。*はそのパターンより主な色覚異常が青黄異常であると考えられる症例。

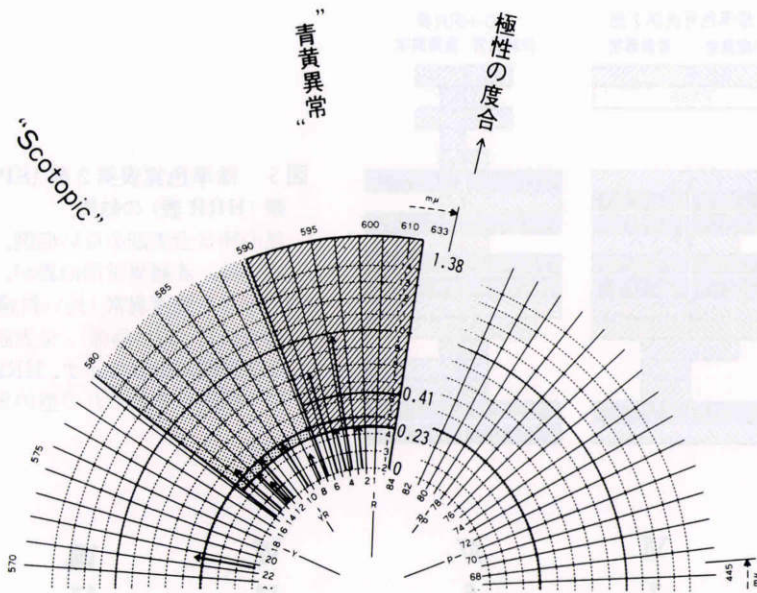


図6 Farnsworth-Munsell 100-Hue Testの結果を北原ら²²⁾の方法に従って解析した異常の軸と極性の度合い。

矢印の位置は混同軸、矢印の先端の位置は極性の度合いを示す。斜線の領域は青黄異常、網掛けの領域はいわゆるスコピック軸を示す。スコピック軸を示す症例の方が多く、極性(0.23以上)はあっても一般に低かった。極性の度合い0.41~1.38は、北原ら²²⁾の中心性漿液性網脈絡膜症症例の極性の分布。

家系 VII VI VIII IV

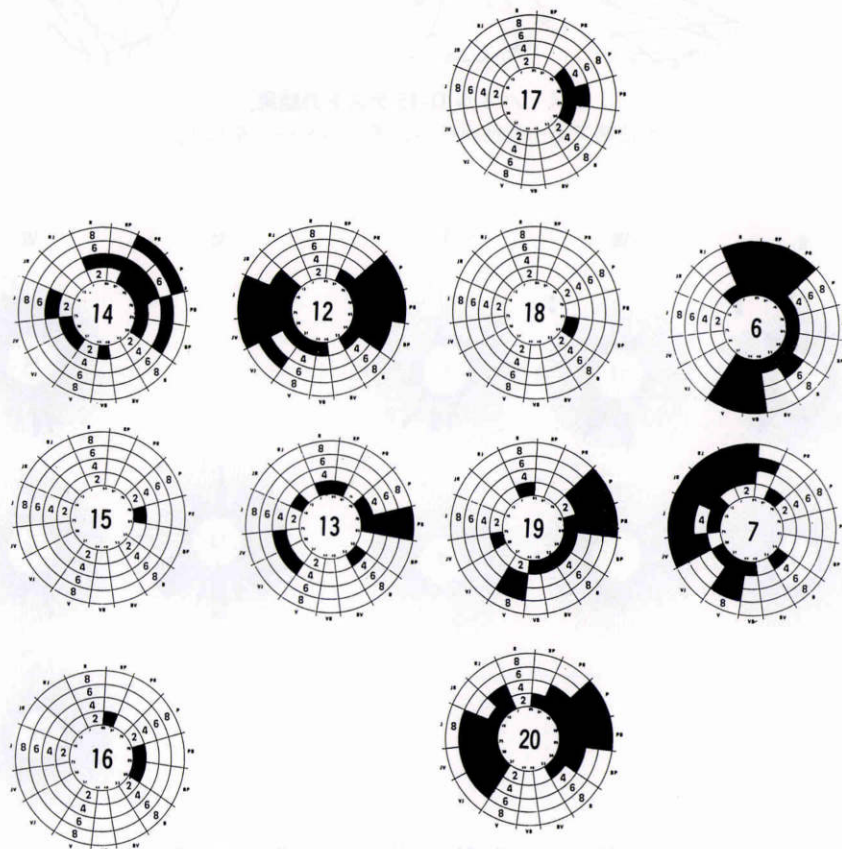


図7 Lanthony's New Color Testの結果。異常が検出された症例のみ示す。

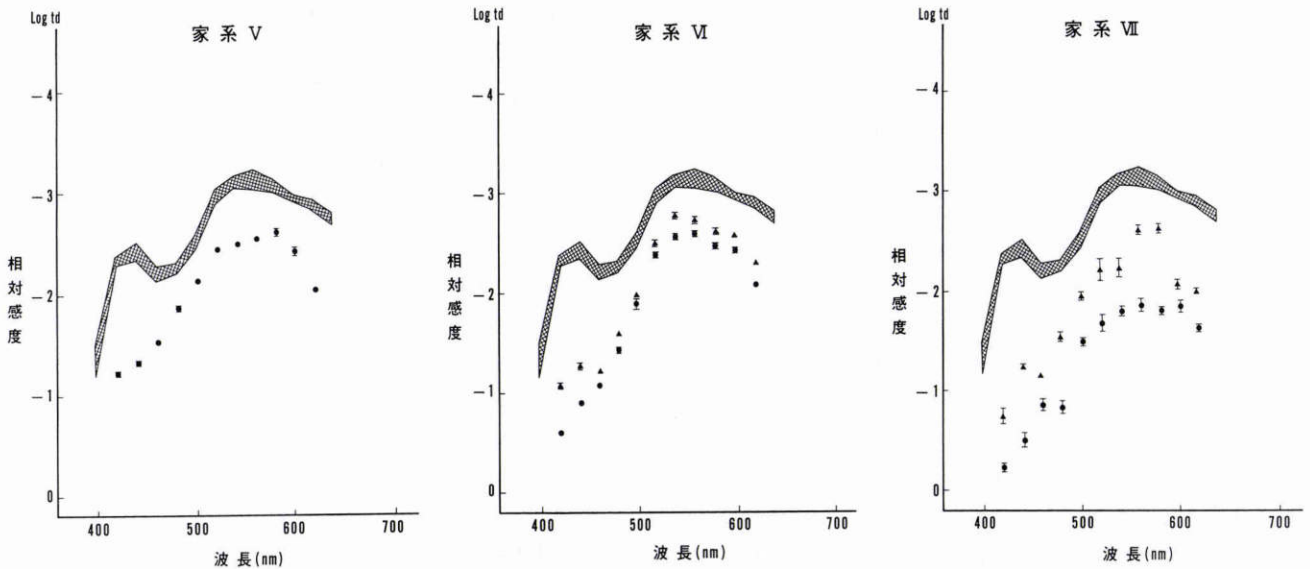


図 8 3 家系 5 症例の視感度.

方法は、大きさ 5 度の白色背景光上に 1 度、50 ms の各波長の刺激光を呈示し増分閾値を求めた。同年代の正常者と比べて短波長領域の著明な感度低下と、中長波長領域での軽度の感度低下を示し、また、正常者にみられる長波長領域の感度上昇は認められない。

網：正常者 4 名 (平均値 ± 標準偏差),
黒丸：17 歳症例 11

網：正常者 4 名 (平均値 ± 標準偏差),
黒三角：34 歳症例 12, 黒丸：39 歳症例 13

網：正常者 4 名 (平均値 ± 標準偏差),
黒三角：38 歳症例 14, 黒丸：13 歳症例 15

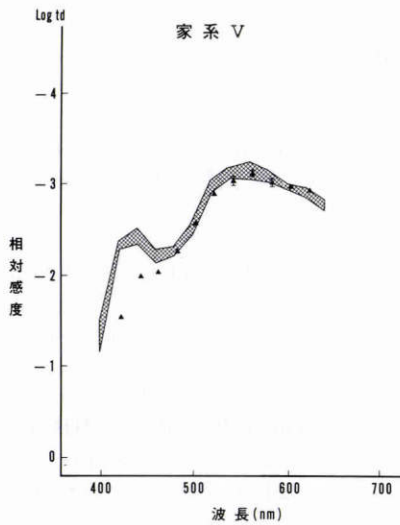


図 9 視力、視神経の検眼鏡的所見、色覚検査が正常な同胞の 1 例の視感度.

正常者の同年代と比較すると短波長領域の感度低下がみられる。

網：正常者 4 名 (平均値 ± 標準偏差),
黒三角：23 歳症例 10

刺激光を呈示し増分閾値を求めた。その結果、5 例とも同年代の正常者と比べて短波長領域の著明な感度低下と、中長波長領域での軽度の感度低下を示し、また、正常者にみられる長波長領域の感度上昇²³⁾がなかった。

さらに、視力、視神経の検眼鏡的所見、色覚検査が正常な同胞の 1 例 (症例 10, 23 歳) の結果を示す。視力は、右眼 0.1 (1.2 × -2.5 = cyl -2.5 Ax. 4°), 左眼 0.3

(1.2 × -2.5 = cyl -2.0 Ax. 164°), 両眼とも仮性同色表は正常であった。100-Hue Test では、左右眼とも総偏差点は 20 で、同年者の報告²⁴⁾と比べても十分に正常範囲内と考えられた。左眼の視感度測定では、正常者の同年代と比較すると、長中波長領域の感度に全く差がなかったのに対し、短波長領域の感度は低かった (図 9)。同じ家系の同胞 (症例 9, 21 歳) においては、視力は右眼 0.1 (1.5 × -4.5 = cyl -1.75 Ax. 180°), 左眼 0.09 (1.5 × -4.5 = cyl -2.0 Ax. 180°), SPP-2 で左眼は第 3 表の “2” 以外に 2 表の青黄表を誤読した。右眼は正常であった。100-Hue Test においては、両眼とも同年者の正常値を僅かに超え、混同軸の判定では、左眼は青黄異常軸を示した。右眼は特定の軸を示さなかったが、主に青緑領域に混同がみられた。Lanthony's New Color Test では、右眼は正常であったが、左眼は総得点 2 の微度の青黄異常を示した。

III 考 按

優性遺伝性若年型視神経萎縮は、視神経疾患の多くが後天性赤緑色覚異常を中心とした異常を示すのと異なり、後天性青黄異常を示すことが特徴であるといわれ、先天性第三色盲との鑑別が問題とされる疾患⁵⁾であったが、青錐体系網膜電図を記録することにより鑑別が可能であることがすでに示されている²⁾。一方、遺伝性視神経疾患においては通常、網膜電図 (ERG) は正常であるといわれている²⁵⁾が、優性遺伝性若年型視神経萎縮の特徴をもちながら、ERG に特徴的な異常を示す 2 家系が報告

されており²⁶⁾、鑑別を要する。今回の症例には、このようなERGに異常のある家系は含まれていない。

先天性第三色盲²⁷⁾との鑑別という点において、今回の多数例の結果で明らかのように、優性遺伝性若年型視神経萎縮の色覚所見は多様であり、典型的な青黄異常として示される症例は少なく、純粋に青黄異常のみを示す先天性第三色盲とは色覚所見においても異なることが示された。これまでの本邦の報告例において“青黄異常”と述べられている症例¹⁶⁾¹⁷⁾も、全体の評価としては青黄異常と認められるかも知れないが、示された各検査をみると、その異常は典型的な青黄異常を示している者はむしろ少ないと考えられた。このことは、若倉ら²⁰⁾の報告にもすでに述べられている。先天性第三異常が示す純粋な青黄異常のみならず、後天性青黄異常を示す典型的な疾患として中心性漿液性網脈絡膜症と比較してもわかるように²²⁾、青黄異常を示しても単にそれだけの異常にとどまらず、広い範囲の異常を示していた。球後視神経炎で障害された3種の色覚メカニズムの障害の程度を網膜疾患と比較すると、前者では3種の色覚メカニズムが併せて障害されているといわれており²⁸⁾、本疾患においても視神経疾患としての色覚異常の特徴を十分に備えていると考えられた。

さらに、視感度曲線の測定においては、短波長側の極大部の欠損に示される青錐体系の著明な感度低下に加えて、中、長波長側にも感度の低下がみられた。正常者でみられた長波長側の極大部位も、今回測定した本疾患の症例では認められず、神経経路の障害²³⁾²⁹⁾を示している。ただし、先天性第三色盲²⁷⁾でも中、長波長領域の感度低下は認められないものの、このような神経経路の反応の欠如は示されており、この経路の解明はまだ未解決である。

色覚異常の多様性という点では、赤緑異常を示す家系も報告^{6)~8)}されている。我々の症例も含めて、主たる色覚異常の型は家系により異ならないと考えられた。赤緑異常を示す症例では、レーベル病³⁰⁾との鑑別がときに問題となるかも知れないが、発症時期や臨床経過が異なること、ミトコンドリア遺伝子の検索³¹⁾などで鑑別は可能であると考えられる。また、優性遺伝性若年型視神経萎縮においても視機能異常の進行がみられるが、その程度は非常に少ないことが報告³²⁾されている。本報告の家系IV, V(症例6, 7, 8, 11)にはミトコンドリア遺伝子の11778番の異常についてのみ検査を行っているが、異常は認められていない。

また、視力、眼底が正常な同胞の検査で青錐体系機能の異常が示唆されたことは興味深い。最近、視力や白色示標による静的視野測定で正常と考えられた本疾患の家系内の症例で、青色示標による静的視野測定により異常が検出されたことから、臨床検査では正常にみえる症例が存在する可能性が報告¹⁴⁾された。青錐体系機能の障害

は、近視性の網膜変化や加齢などにより容易に修飾されやすいので、その評価には十分な検討が必要であると考えられる。今回の症例10では、近視は軽度近視であり、視神経、網膜には変化を認めなかったが、症例9では中等度の近視があり、眼底にも近視性変化を認めた。したがって、今回捕えられた青黄異常あるいは、青錐体系機能の異常が直接本疾患によるものと決めることはできないが、本疾患に由来している可能性も否定できない。本疾患の特徴として視機能の障害の程度に大きな差異があることがいわれており^{10)~14)}、視力が正常でも何らかの特微的視機能障害を認めれば罹患していると考えられるのかは、さらに検討を要すると思われる。

文 献

- 1) **Jaeger W**: Dominant vererbte Opticusatrophie. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 155: 457-484, 1954.
- 2) **Kjer P**: Congenital optic atrophy with dominant mode of inheritance: A clinical and genetic study of 19 Danish families. *Acta Ophthalmol* 37: 54-145, 1959.
- 3) **Krill AE, Smith VC, Pokorny J**: Further studies supporting identity of congenital tritanopia and hereditary dominant optic atrophy. *Invest Ophthalmol* 15: 457-465, 1971.
- 4) **Smith DP**: The assessment of acquired dyschromatopsia and clinical investigation of the acquired tritan defect in dominantly inherited juvenile atrophy. *Am J Optom* 49: 574-588, 1972.
- 5) **大庭紀雄, 今村 満, 谷野 洸**: 先天性第三色覚異常は優性遺伝型視神経萎縮と同一疾患か—第三色覚異常の研究. その2. *日眼会誌* 79: 1213-1224, 1975.
- 6) **Volker-Dieben HJ, Went LN, de Vries-de Mol**: Comparative colour vision and other ophthalmological studies in three families with dominant inherited juvenile optic atrophy. *Mod Probl Ophthalmol* 13: 277-281, 1974.
- 7) **Grehn F, Kommerell G, Ropers HH, Giesing B**: Dominant optic atrophy with sensorineural hearing loss. *Ophthalmic Paediatrics and Genetics* 1: 77-88, 1982.
- 8) **Mantjarvi MI, Nerdrum K, Tuppurainen K**: Color vision in dominant optic atrophy. *J Clin Neuro-ophthalmol* 12: 98-103, 1992.
- 9) **Jaeger W, Fruh D, Lauer HJ**: Types of acquired color deficiencies caused by autosomal-dominant infantile optic atrophy. *Mod Probl Ophthalmol* 11: 145-147, 1972.
- 10) **Ohba N, Imamura PM, Tanino T**: Color vision in a pedigree with autosomal dominant optic atrophy. *Mod Probl Ophthalmol* 17: 315-319, 1976.
- 11) **Pearce WG**: Variable severity in autosomal dominant optic atrophy. *Ophthalmic Paediatrics Genetics* 5: 99-102, 1985.
- 12) **Kline KB, Glaser JS**: Dominant optic atrophy. *Arch Ophthalmol* 97: 1680-1686, 1979.

- 13) **Hoyt CS**: Autosomal dominant optic atrophy. A spectrum of disability. *Ophthalmology* 87: 245—251, 1980.
- 14) **Berninger TA, Jaeger W, Krastel H**: Electrophysiology and colour perimetry in dominant infantile optic atrophy. *Br J Ophthalmol* 75: 49—52, 1991.
- 15) 小口芳久: 優性遺伝型視神経萎縮症の一家系について. *日眼会誌* 81: 400—404, 1977.
- 16) 中塚和夫, 田村充弘, 後藤正雄, 麻生明子: 優性遺伝性若年型視神経萎縮の一家系. *臨眼* 40: 909—914, 1986.
- 17) 吉田晃敏, 太田勲男, 奈良諭一, 福井康夫: 優性遺伝性若年型視神経萎縮の一家系. *臨眼* 43: 435—440, 1989.
- 18) 加藤英里, 村山耕一郎, 安達恵美子: 優性遺伝性若年型視神経萎縮の一家系. *臨眼* 43: 990—991, 1989.
- 19) 雲井弥生, 吉田弘俊, 藤本房子: 優性遺伝性若年型視神経萎縮に眼位異常を合併した家族例. *眼紀* 42: 1239—1243, 1991.
- 20) 若倉雅登, 福田敏雅, 松本充子, 清水敬一郎: 優性遺伝性若年型視神経萎縮症の新2家系について. *臨眼* 32: 1213—1217, 1978.
- 21) **Miyake Y, Yagasaki K, Ichikawa H**: Differential diagnosis of congenital tritanopia and dominantly inherited juvenile optic atrophy. *Arch Ophthalmol* 103: 1496—1501, 1985.
- 22) 北原健二, 神立敦, 野地潤, 北原博: Farnsworth-Munsell 100-Hue Test の解析—青黄異常の判定基準—. *日眼会誌* 90: 229—232, 1986.
- 23) **King-Smith PE, Webb JR**: The use of photopic saturation in determining the fundamental spectral sensitivity curves. *Vision Res* 14: 421—429, 1974.
- 24) 野寄 忍, 浜野 薫, 友永正昭, 太田安雄: Farnsworth-Munsell 100 hue test の正常値について. *日眼会誌* 91: 298—303, 1987.
- 25) 矢ヶ崎克哉, 三宅養三, 栗屋 忍, 市川 宏: 視神経疾患の ERG. *日眼会誌* 90: 124—130, 1986.
- 26) **Weleber RG, Miyake Y**: Familial optic atrophy with negative electroretinograms. *Arch Ophthalmol* 110: 640—645, 1992.
- 27) 市川 宏, 三宅養三, 安間哲史, 市川一夫, 矢ヶ崎克哉, 田辺詔子, 他: 先天性第三色盲. *日眼会誌* 87: 162—169, 1983.
- 28) **Marrè M**: The investigation of acquired colour vision deficiencies. In: "Colour 73", 2nd Congr. AIC, York, 1973, 99—135, Hilger, Lond, 1973.
- 29) 市川 宏, 安間哲史, 田辺詔子: Retinal-Brain System における色情報処理機構に関する研究. *日眼会誌* 81: 1563—1573, 1977.
- 30) 寺崎浩子, 栗屋 忍, 三宅養三, 太田由枝, 山本滋隆, 小沢高将: 遺伝子診断が有用であったレーベル病の2家系. *眼紀* 43: 887—895, 1992.
- 31) **Jacobson DM, Stone EM**: Difficulty differentiating Leber's from dominant optic neuropathy in a patient with remote visual loss. *J Clin Neuroophthalmol* 11: 152—157, 1991.
- 32) **Elliott D, Traboulsi EI, Maumenee IH**: Visual prognosis in autosomal dominant optic atrophy. *Am J Ophthalmol* 115: 360—367, 1993.