



杆体・錐体自動視野計の試作と臨床応用

櫻本 宏之 國吉 一樹 松本 長太 下村 嘉一

近畿大学医学部眼科学教室

抄 録

本研究の目的は、網膜の杆体と錐体の部位別の感度を測定するために、市販の視野計を改造し、それを臨床応用しようとするものである。

対象は、正常眼と網膜疾患(杆体1色覚、オカルト黄斑ジストロフィ、急性帯状潜在性網膜外層症、錐体ジストロフィ、網膜色素変性、糖尿病網膜症)であった。

方法は、視力検査や眼底検査等の眼科一般検査に加えて、蛍光眼底造影、光干渉断層計、全視野網膜電図、多局所網膜電図の諸検査を行った。一部の網膜疾患に対しては遺伝子解析を行った。視野検査は、まず市販の自動視野計を改造して、暗順応および明順応下の両方の条件で検査を行えるようにした。また、視標に用いる色フィルターを波長500 nmと波長650 nmのものに交換して視野検査を行った。検査はまず白色視標を用いて、つぎに色視標を用いて暗順応・明順応下の両方の条件で視野検査を行った。

その結果、正常眼、病眼ともに改造した自動視野計を用いて検査が可能であった。オカルト黄斑ジストロフィと急性帯状潜在性網膜外層症では、白視標を用いた明順応下での視野検査では局所的な感度低下を認め、色視標を用いた検査では同部位において錐体機能障害を示唆する結果が得られた。

結論として、市販の自動視野計を改造することにより、今まで困難であった杆体・錐体の網膜局所の感度測定を可能とした。本検査は、今後、臨床の現場で応用できると考えられた。

Key words: 杆体, 錐体, 暗順応, 明順応, 視野検査, 網膜電図検査, 遺伝性網膜疾患

I 緒 言

網膜ジストロフィには杆体機能不全を認める疾患として網膜色素変性¹⁻⁵, 小口病⁶, 先天停止性夜盲^{7,8}, 白点状眼底⁹が挙げられ、錐体機能不全を認める疾患として杆体1色覚^{10,11}, 錐体ジストロフィ¹²⁻¹⁴が挙げられ、その亜型としては、オカルト黄斑ジストロフィ¹⁵⁻¹⁸, 眼底が正常な錐体ジストロフィ¹⁹, 周辺型錐体ジストロフィ(peripheral cone disease または peripheral cone dystrophy)^{20,21}, 白点状眼底に伴う錐体ジストロフィ²², 杆体ERG(electroretinogram)増強を伴う錐体ジストロフィ(cone dystrophy with supernormal rod ERG)²³, 青錐体強調症候群(enhanced s-cone syndrome)²⁴⁻²⁷が存在する。杆体系, 錐体系機能を分離して評価することはそれらの網膜ジストロフィやその他の網膜疾患の病態を理解するのに重要な情報を与えてくれる。

他覚的に杆体系および錐体系要素を記録する検査

として、電気生理学的検査である全視野ERGを用いることにより網膜全体としての分離記録が可能である。1942年にMotokawa²⁸ら, 1945年, 1946年Adrian^{29,30}はヒトERGのb波が、潜時の早い成分と遅い成分の2波に分割されるのを観察し、前者が錐体機能を、後者が杆体機能に相当することを報告した。その後、2つのb波のうち潜時の早い成分は、photopic ERGのb波に相当することが判明した。

1989年にはInternational Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV)により、臨床で記録されるERGのプロトコールが規定された³¹。ISCEVプロトコールでは、(1)Dark-adapted 0.01 ERG (rod response, scotopic ERG), (2)Dark-adapted 3.0 ERG (combined rod-cone response, flash ERG), (3)Dark-adapted 3.0 ERG oscillatory potentials, (4)Light-adapted 3.0 ERG (cone response, photopic ERG), (5)Light-adapted 3.0 flicker (30 Hz flicker ERG)の条件で記録す

ることが規定され、また Dark-adapted 10.0 ERG あるいは Dark-adapted 30.0 ERG の条件で記録することも推奨されている³²。これらの条件で全視野 ERG を記録することにより、全網膜の杆体・錐体機能を他覚的にかつ正確に評価することが可能である。

全視野 ERG 検査の進歩として、1987年、1989年に田原ら^{33,34} はコンタクトレンズ電極に発光ダイオードを一体化した電極を用いて錐体系機能を評価する 30 Hz フリッカ ERG の記録装置を試作した。1995年に Kuniyoshi ら³⁵ は1つの電極内に赤、緑、青色 LED を内蔵した電極（3色 LED 電極）を試作し、青錐体系 ERG の記録が容易になった^{35,36}。1999年に宇野³⁷ は刺激光の発光開始時間から最大輝度に至るまでの時間（up-slope 時間）および最大発光時から消灯に至るまでの時間（down-slope 時間）を変化させることで、各々の波形を任意に設定できる網膜電図（slope ERG）を試作し、糖尿病患者では、網膜症を認めない段階で、slope ERG を用いて異常を検出することを可能とした。1988年に三宅³⁸ は黄斑部網膜の局所錐体機能を記録可能とした黄斑部局所 ERG を開発した。1992年に Sutter ら³⁹ は網膜の多数の部位から局所錐体機能を一度に記録する多局所 ERG を開発した。1998年 Hood ら⁴⁰ は網膜の多数の部位から局所杆体機能を一度に記録することを可能とした。

一方、自覚的に杆体系および錐体系要素を記録する検査としては、1945年 Wald⁴¹、1949年 Stiles⁴² は分光感度測定法により杆体と錐体の反応を選択的に分離して測定した。1981年に Massof⁴³ は網膜色素変性の患者に対して、暗順応下で波長500 nm の青視標、波長650 nm の赤視標を用いた視野検査を行い、早期にびまん性に杆体が障害される type I と周辺部の錐体と杆体が障害される type II に網膜色素変性を分類した。その後、1983年に Ernst ら⁴⁴、1986年に Jacobson ら⁴⁵、1990年に矢ヶ崎ら⁴⁶ は、網膜色素変性をはじめとした網膜疾患に対して色視標を用いた暗順応・明順応視野検査を施行した。1991年に若杉らは⁴⁷、網膜色素変性に対して白視標を用いて暗順応・明順応視野検査を施行した。近年では2010年に青木ら⁴⁸ は、網膜色素変性と杆体1色覚に対して色視標を用いた暗順応視野検査を施行している。

現在、杆体と錐体の機能を他覚的に検査することは ISCEV-standard 全視野 ERG を用いることにより可能である。しかし、自覚的に杆体や錐体の機能を検査することは一部の特殊な装置を用いて、一部の研究者のみ行われており、一般の検査として普及していない。今回、我々は臨床的に重要な杆体・錐

体機能の自覚的検査を一般臨床で容易に行えるよう、市販の視野計を改造して記録を試みたので報告する。

II 対象と方法

本研究の方法は、平成22年7月1日に近畿大学医学部倫理委員会、平成23年2月2日に近畿大学医学部遺伝子倫理委員会の承認を得た。また被験者本人にインフォームド・コンセントを行い、倫理委員会で規定された書面で同意を得た。また本研究は、ヘルシンキ宣言を遵守して施行した。対象は正常人および網膜疾患をもつ患者であった。

A. 白色視標を用いた暗順応・明順応視野計の試作

視野計は Octopus 101 自動視野計 (Haag-Streit AG, Koeniz, Switzerland) (図1 A) を改造して用いた。この視野計は通常は背景光の輝度を 4 asb に設定されているが、背景光がない状態あるいは100 asb (32 cd/m²) に設定して検査が行えるように改造した。背景光輝度の測定は輝度計 (LS-110, MINOLTA, 大阪市) で行った。

視標は Octopus 101 自動視野計に搭載されている白色視標を使用し、固視標は明順応下の検査時には緑色の固視標(図1 B)、暗順応下の検査時には固視標用の光源前に赤色フィルタを貼り付けて固視標を赤色(図1 B)に変更した。暗順応視野検査中に自動視野計本体(図1 A) 液晶モニタから漏れる光を遮光するために、液晶モニタ前に暗赤色のフィルタを貼り付けた。

測定点は中心30度内に77点を配置した(図1 C)。ストラテジーは Normal (4-2-1 dB bracketing) に設定した。視標サイズは I (0.25 mm²)、II (1 mm²)、III (4 mm²)、視標呈示時間は100または200 ms に設定した。その後、表1に示す条件に変更して、正常眼と網膜疾患について検査を行った。

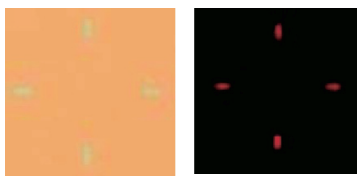
B. 色視標を用いた暗順応・明順応視野検査の試作

視野計は Octopus 900 自動視野計 (Haag-Streit AG, Koeniz, Switzerland) (図2 A) を改造して用いた。この視野計には本来は白色視標、青視標(波長440 nm)と赤視標(波長610 nm)が搭載されているが、波長440 nm の青視標用フィルタを波長500 nm の青視標用フィルタへ、波長610 nm の赤視標用フィルタを波長650 nm の赤視標用フィルタへ交換して検査に使用した(図2 B)。つぎに波長500 nm の青視標、波長650 nm の赤視標についての輝度較正を行った。波長500 nm の青視標は9.77 cd/m² を 0 dB、0.25 cd/m² を 20 dB に、波長650 nm の赤視標は47.00 cd/m² を 0 dB、3.44 cd/m² を 20 dB とした。輝度較正は輝度計 (LS-110, MINOLTA, 大阪市)

A



B



C

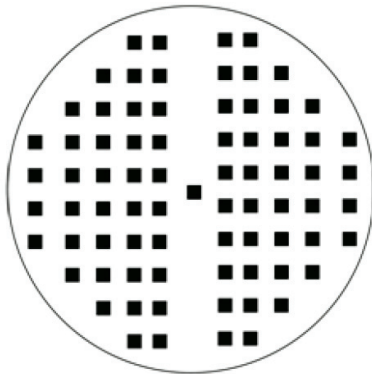


図1 Octopus 101 自動視野計の本体(A), 検査時固視標(B), 視標配列(C)
固視標(B)は左に明順応視野検査時のものを, 右に暗順応視野検査時のものを示す。固視標(B)の直径は視角4度で, 図1Cの外周円は直径60度の範囲を示す。
被験者は, 検査中は視野計の顎台に顎を乗せ, 固視標の中央を固視しながら検査を受ける。

を用いて行った。

固視標はリング状(図3)のものをを用い, 明順応下の検査時には緑色の固視標(図3), 暗順応下の検査時には固視標用の光源前に赤色フィルタを貼り付けて固視標を赤色(図3)に変更した。暗順応視野検査中に自動視野計本体(図2A)液晶モニターから光が漏れていたため, 液晶モニターを取り外した。

測定点は水平経線上に合計49点を配置した。測定範囲は中心85°までを設定し, 中心10度内は2度間隔, 中心10度~40度は3度間隔, 中心40度~85度は5度間隔に視標を配置した(図3)。ストラテジーは

表1 白色視標を用いた暗順応・明順応視野の測定条件

	明順応下	暗順応下
検査前順応	白100 asb・10分間	暗順応30分間
検査時背景光	白100 asb	なし
固視標	緑色	赤色
視標サイズ	III	I
視標呈示時間	200 ms	100 ms
ストラテジー	Normal	Normal
測定範囲	半径30度	半径30度

A



B

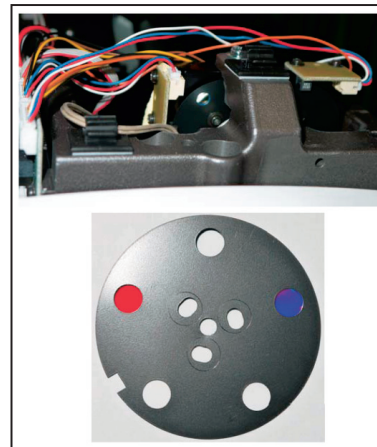


図2 Octopus 900 自動視野計の本体(A), 内部に搭載されたアパーチャ(B上), 青色フィルタと赤色フィルタをとりつけたアパーチャ(B下)。

Normal で, 視標サイズはIII, 視標呈示時間は100 ms に設定した(表2)。

C. 網膜疾患の診断

網膜疾患の診断については眼科一般検査(視力検査, 眼底検査等)に加えて, ゴールドマン動的視野

検査 (Goldmann kinetic perimetry : GP), フルオ
レセイン蛍光眼底造影検査, 眼底自発蛍光検査 (F-
10™, NIDEK, 蒲田市), 光干渉断層計検査 (Optical
coherence tomography : OCT) (Cirrus™ HD-
OCT version 5.1, Carl Zeiss Meditec AG, Dublin,
CA, USA), ISCEV-standard 全視野 ERG, 多局所
ERG (Veris™ Science 5.0, Electro-Diagnostic
Imaging, Inc., Redwood City, CA, USA) を施行し
た。

遺伝子解析については遺伝性網膜疾患の患者に対
して施行した。ISCEV-Standard 全視野 ERG と遺
伝子解析については以下の項目で説明する。

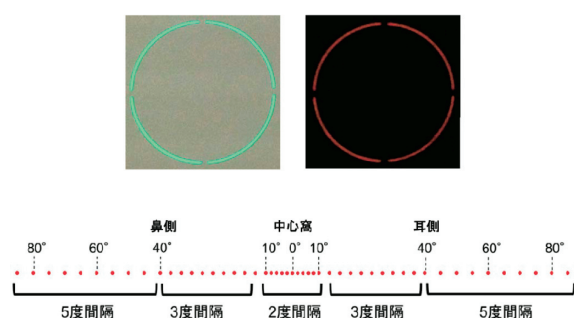


図3 色視標を用いた視野検査時の固視標 (上) お
よび視標配列 (下)

固視標 (上) は左に明順応視野検査時のもの
を, 右に暗順応視野検査時のものを示す。固
視標の直径は視角 8 度に相当する。
被験者は, 検査中は視野計の顎台に顎を乗せ,
固視標の中央を固視しながら検査を受ける。

C-1. ISCEV-standard 全視野 ERG

記録はシールドルーム内にて仰臥位で行った。光
源は角膜電極に内蔵された白色 LED 電極で電極駆
動装置 (WLS-20 または LS-200, メーヨー, 名古屋
市) を用いて発光させた。被検眼は 0.5% トロピカミ
ド (ミドリリン P®) および 0.5% 塩酸フェニレフリ
ン (ネオシネジン®) 点眼薬を用いて瞳孔径を 8.0 mm
以上に散瞳した後, 塩酸オキシブプロカイン (パノ
キシール®) にて表面麻酔を行った。角膜保護のため
にヒドロキシエチルセルロース (スコピゾル®) を
LED 電極 (関電極) の角膜面に滴下してから被検眼
に装着した。脳波記録用皿電極 (日本光電, 東京都)
を用いて, 不関電極を前額部に, 接地電極を左耳朶
に装着した。記録条件は ISCEV のプロトコルに
従って, 検査を施行した (表 3)。

ERG の増幅, 加算には Neuropack Σ (MEB-
5504, 日本光電, 東京都) または PuREC (PC-100,
メーヨー, 名古屋市) を使用し, ERG の処理は high-
cut filter 1000 Hz, low cut filter 0.1 Hz に設定し,
scotopic ERG では 5 回, flash ERG では 4 回,
photopic ERG では 2 回, 30 Hz flicker ERG では
50 回加算平均を行い, ノイズを除去した。

C-2. 遺伝子解析

近畿大学医学部遺伝子倫理委員会で規定された方
法と書類を用いて, 被験者本人とその家族にインフ
ォームド・コンセントを行い, 同意を得た。遺伝子
解析は, 近畿大学医学部附属病院眼科で静脈血 7 ml

表2 色視標を用いた暗順応・明順応視野の測定条件

	明順応下(1)	明順応下(2)	暗順応下
検査前順応	なし	白 31.4 asb・5 分間	暗順応 30 分間
検査時背景光	白 4 asb	白 31.4 asb	なし
視標 (波長)		青 (500 nm) および赤 (650 nm)	
固視標		緑色	赤色
視標サイズ		III	
視標呈示時間		100 ms	
ストラテジー		Normal	
測定範囲		半径 85 度 (または 30 度)	

表3 ISCEV-Standard 全視野 ERG の測定条件

	検査前順応	刺激光輝度	光刺激時間	背景光輝度
Scotopic ERG (杆体応答) (Dark-adapted 0.01 ERG)	暗順応 50 分間	300 cd/m ²	0.03 ms	なし
Flash ERG (杆体+錐体応答) (Dark-adapted 30.0 ERG)	暗順応 50 分間	6000 cd/m ² (または 30000 cd/m ²)	5 ms (または 1 ms)	なし
Photopic ERG (錐体応答) (Light-adapted 3.0 ERG)	80 cd/m ² ・10 分間	1000 cd/m ²	3 ms	25 cd/m ²
30 Hz flicker ERG (錐体応答) (Light-adapted 3.0 flicker ERG)	80 cd/m ² ・10 分間	1000 cd/m ²	ON 時間 16.7 ms OFF 時間 16.7 ms	なし

を採血後冷凍し、東京医療センター分子細胞生物学研究部へ発送した。そこで Genta Puregene Blood Kit (キアゲン, 東京) を用いて DNA を抽出し、理化学研究所へ送付し、そこで HiSeq2000 (Illumina, San Diego, CA) を用いてエクソン全長にわたってシーケンスを行った。このデータは国立遺伝学研究所に送られ、フィルタリングの後、責任遺伝子を検索した。

III 結 果

A. 白色視標を用いた暗順応・明順応視野検査

A-1. 検査条件決定のための予備実験

正常眼 1 例 1 眼 (31 歳, 男性) に対して視標サイズ I, II, III, 視標呈示時間を 100 ないし 200 ms に設定し、暗順応, 明順応視野検査を施行した。その結果, 暗順応下での視野検査では, 測定上限 (42 dB) を上回る感度を示したものは, 視標サイズ I, 視標呈示時間 100 ms の条件では 0/77 箇所, 視標サイズ I, 視標呈示時間 200 ms の条件では 0/77 箇所, 視標サイズ II, 視標呈示時間 100 ms では 0/77 箇所, 視標サイズ II, 視標呈示時間 200 ms では 1/77 箇所, 視標サイズ III, 視標呈示時間 100 ms では 10/77 箇所, 視標サイズ III, 視標呈示時間 200 ms では 45/77 箇所であった (図 4)。一方, 輝度 100 asb の背景光を用いた明順応下での視野検査では, 測定下限 (0 dB) を下回る感度を示したものは, 視標サイズ I, 視標呈示時間 100 ms では 44/77 箇所, 視標サイズ I, 視標呈示時間 200 ms では 28/77 箇所, 視標サイズ II, 視標呈示時間 100 ms では 5/77 箇所, 視標サイズ II, 視標呈示時間 200 ms では 4/77 箇所, 視標サイズ III, 視標呈示時間 100 ms では 2/77 箇所, 視標サイズ III, 視標呈示時間 200 ms では 1/77 箇所であった (図 4)。

これらの結果から暗順応下では視標サイズ II 以上

の視標かつ視標呈示時間 200 ms 以上の条件では, 測定できない閾値が生じたため, 暗順応下での測定条件を視標サイズ I, 視標呈示時間 100 ms に設定した。また明順応下では, 視標サイズ III, 視標呈示時間 200 ms 以外の条件では, 測定できない閾値が生じたため, 明順応下の条件を視標サイズ III, 視標呈示時間 200 ms に設定した。

A-2. 正常値決定のための視野検査

正常眼 19 例 19 眼 (平均年齢 48 歳 標準偏差 14 歳) に対して, 暗順応下では測定条件を視標サイズ I, 視標呈示時間 100 ms に, 明順応下では, 視標サイズ

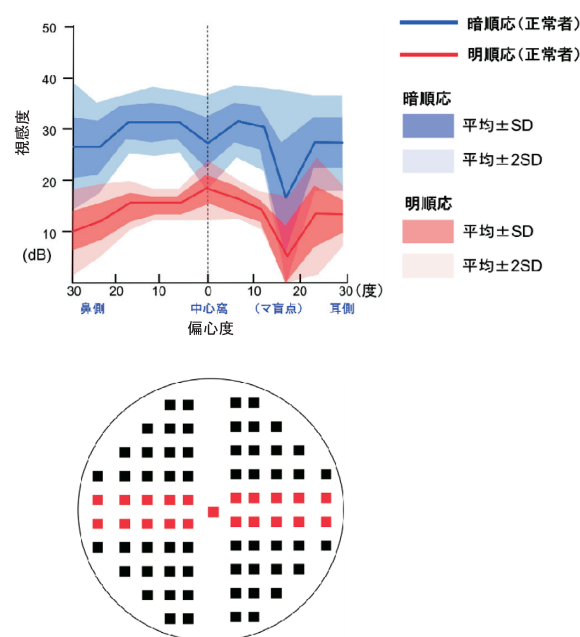


図 5 正常眼における白視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果のプロファイル (上) それぞれの感度は中央の 1 点を除いて, 水平経線上下の測定点の感度を平均したものである (下図の赤四角部分)

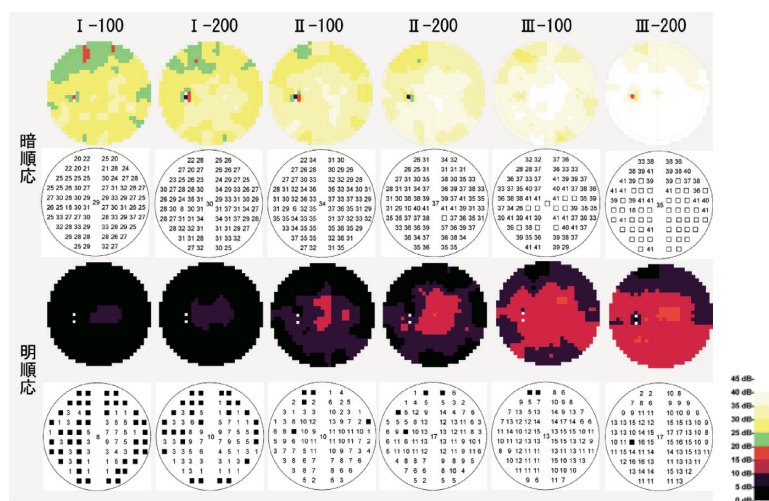


図 4 正常眼 1 例 1 眼 (左眼) における白視標を用いた暗順応 (上) および明順応 (下) 視野検査の結果。グレースケールと感度の実測値を示した。測定上限 (42 dB) を上まわる感度を示した部位は白四角, 測定下限 (0 dB) を下まわる感度を示した部位は黒四角で表示した。

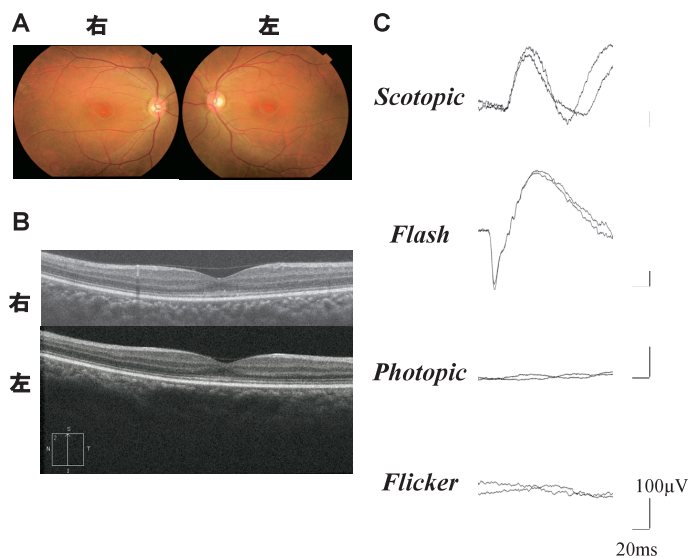


図6 症例1の眼底写真(A), 光干渉断層計検査結果(B), 全視野網膜電図 (electroretinogram, ERG) 検査結果(C)

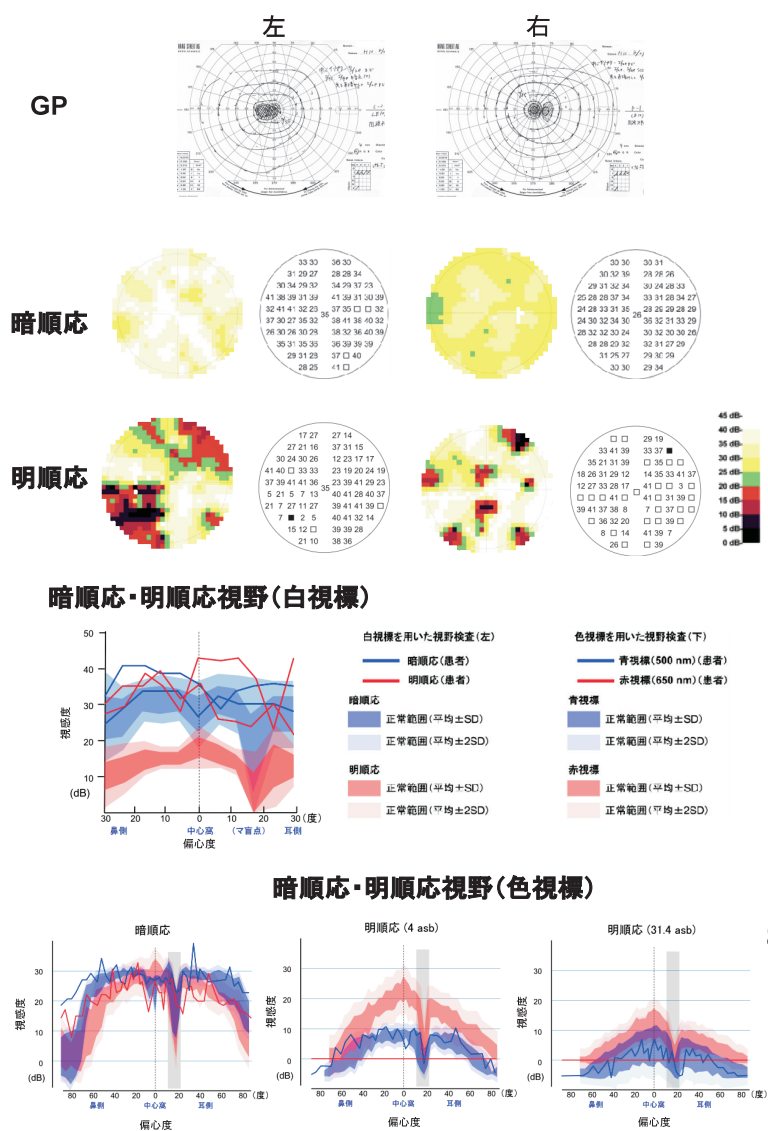


図7 症例1のゴールドマン動的視野検査(GP) (上), 白視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果 (グレースケールと感度の実測値) (中上), 白視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果のプロファイル (中下), 色視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果 (右眼のみ施行) (下). ゴールドマン動的視野検査(GP)の等感度曲線(イソプタ)は, 外周からV4e, I4e, I3e, I2e, I1eの視標を用いて求めた。

III, 視標呈示時間200 ms の条件 (表 1) を用いて, 暗順応・明順応視野検査を施行した。

暗順応視野検査では, 中心 0 度で感度が低下し, それ以外のマリオット盲点を除く部位では高い感度を示した。また明順応視野検査では中心 0 度の感度が最も高く, 周辺では感度が低下した (図 5)。

B. 正常眼における色視標を用いた暗順応・明順応視野検査

正常眼14例14眼 (平均年齢47歳 標準偏差21歳) に対して, 色視標を用いた暗順応・明順応視野検査を施行した。暗順応下における波長650 nm の赤視標に対する感度は中心0度で最も高くなり, 波長500 nm の青視標に対する感度は中心 0 度で最も低くなった。中心15度よりも耳側, 鼻側の周辺では, 波長500 nm の青視標に対する感度は波長650 nm の赤視標に対する感度よりも高くなり, 中心60度付近まで 30 dB 以上の高い感度を示した。輝度 4 asb の背景光では, 波長650 nm の赤視標に対する感度は中心 0 度で最も高くなり, 波長500 nm の青視標に対する感度は, 中心30度までは平坦な視野のプロファイルを示したが, それより周辺では感度の低下を示した。輝度31.4 asb の背景光では, 波長500 nm の青視標, 波長650 nm の赤視標に対する感度は中心 0 度で最も高く, それより周辺では感度が低下していった (図

12)。

C. 網膜疾患における暗順応・明順応視野検査 症例 1 : 杆体 1 色覚

15歳女性で生来の低視力と眼振を認めた。視力障害の家族歴なし。視力は右眼0.1 ($0.15 \times S + 2.5D = C - 3.5D$ Ax165°), 左眼0.08 ($0.1 \times S + 2.5D = C - 3.75D$ Ax175°) であった。前眼部, 中間透光体は両眼とも正常であった。眼底は両眼とも正常で (図 6 A), ゴールドマン動的視野検査の結果は, 両眼ともに中心暗点を認めた (図 7)。OCT 検査の結果は両眼とも視細胞錐体外節端 (cone outer segment tip; COST) ラインが消失していた (図 6 B)。全視野 ERG の結果は, 両眼とも杆体応答は正常であったが, 錐体応答は消失していた (図 6 C)。これらの結果から症例 1 では, 杆体 1 色覚の診断に至った。

白色視標を用いた暗順応視野検査ではすべての検査部位で感度は正常範囲であったが, 明順応視野検査ではすべての部位で感度が上昇していた (図 7)。

色視標を用いた暗順応・明順応視野検査を施行した。波長500 nm の青視標に対する感度は暗順応下, 明順応下 (背景光輝度4 asb, 31.4 asb) とともに正常であった。波長650 nm の赤視標に対する感度は暗順応下では中心10度内で感度が低下していたが, それ以外の部位では正常であった。明順応下 (背景光輝

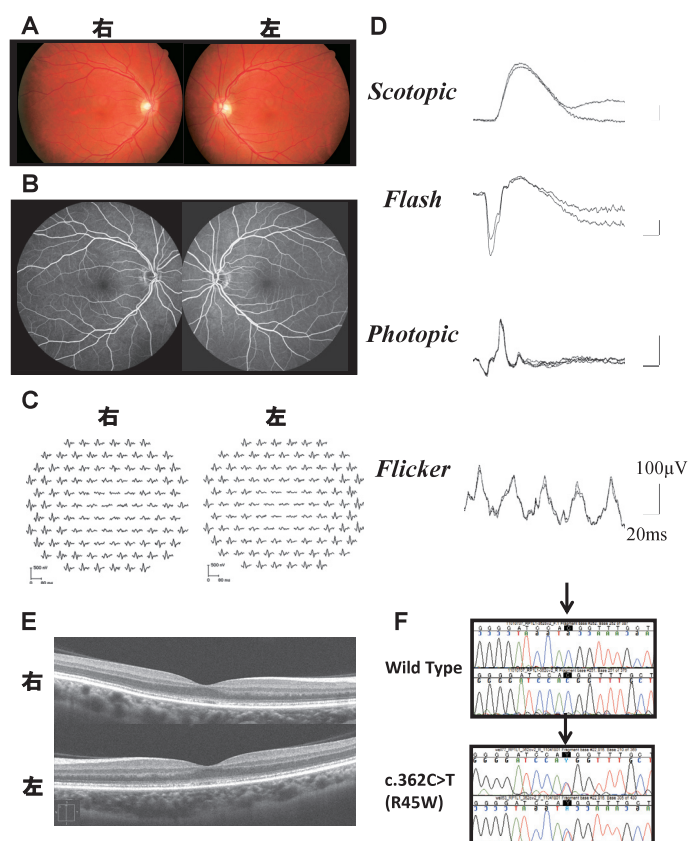


図 8 症例 2 の眼底写真(A), フルオレセイン蛍光眼底造影検査の結果(B), 多局所 ERG 検査の結果(C), 全視野 ERG 検査の結果(D), 光干渉断層計検査の結果(E), *RP1L1* 遺伝子変異の解析結果(F) 多局所 ERG 検査は, ゴールドマン動的視野検査の直径約60度の範囲に相当する部分の局所的な錐体の電氣的反応を他覚的に測定する。図 8 C では両眼とも中央部の反応が低下しており, 黄斑部の反応が低下していることがわかる。

度 4 asb, 31.4 asb)では波長650 nm の波長に対する感度はすべての部位で検出できなかった (図 7)。

症例 2 : オカルト黄斑ジストロフィ

37歳の女性で、20歳代後半から徐々に両眼の視力の低下を自覚した。視力障害の家族歴なし。視力は右眼0.1 (0.3×S-2.5D), 左眼0.1 (0.3×S-2.5D)であった。前眼部、中間透光体は両眼とも正常であった。眼底は両眼とも正常で(図 8 A), フルオレsein蛍光眼底造影検査の結果も両眼とも正常であった(図 8 B)。ゴールドマン動的視野検査(GP)の結果は両眼とも中心暗点を認めた(図 9)。多局所ERGの結果は、両眼とも視野の暗点に一致して応答密度の低下を認めた(図 8 C)。全視野ERGの結果は杆体反応、錐体反応ともに正常であった(図 8 D)。OCT 検査の結果は両眼とも黄斑部の視細胞の内接・外節接合部 (photoreceptor inner/outer-segment junction; IS/OS) ラインの不明瞭と COST ラインの消失を認めた(図 8 E)。これらの結

果からオカルト黄斑ジストロフィの診断に至った。また次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析では、8 番染色体の短腕に存在する *RP11* 遺伝子の点変異 (R45W c.362C>T) を認めた (図 8 F)。

白視標を用いた暗順応視野検査では、両眼ともすべての部位で感度は正常であったが、明順応視野検査では中心10度内で感度が低下していた (図 9)。

色視標を用いた暗順応・明順応視野検査を施行した。波長500 nm の青視標に対する感度は暗順応下、明順応下 (背景光輝度 4 asb, 31.4 asb) とともに正常であった。波長650 nm の赤視標に対する感度は暗順応下では正常であったが、明順応下 (背景光輝度 4 asb, 31.4 asb) では、中心10度内で感度の低下を認めた (図 9)。

症例 3 : 急性帯状潜在性網膜外層症 (Acute zonal occult outer retinopathy : AZOOR)

34歳の女性で、突然、左眼の鼻側に暗点を自覚した。暗点の自覚症状は暗いところよりも明るいところ

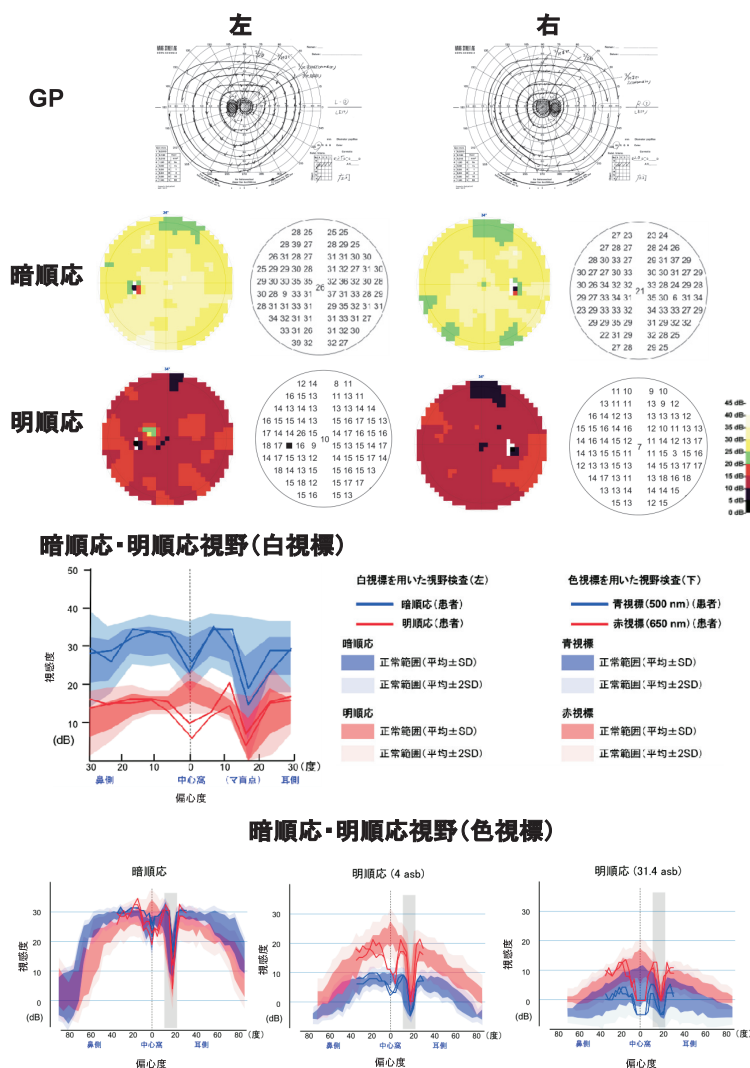


図 9 症例 2 のゴールドマン動的視野検査 (GP) (上), 白視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果 (グレースケールと感度の実測値) (中上), 白視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果のプロファイル (中下), 色視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果 (下)。

ろで目立った。視力は右眼0.05 ($1.0 \times S - 9.5D = C - 2.00D \text{ Ax}180^\circ$), 左眼0.04 ($1.0 \times S - 9.00D = C - 2.00D \text{ Ax}180^\circ$) であった。前眼部, 中間透光体は両眼とも正常であった。眼底は両眼とも正常で (図10A), フルオレセイン蛍光眼底造影検査の結果も正常であった (図10B)。ゴールドマン動的視野検査 (GP) では左眼の鼻側に感度の低下を認めた (図11)。多局所 ERG の結果は, 右眼は正常であったが, 左眼はゴールドマン動的視野検査 (GP) で感度低下を認める部位に一致して応答密度が低下していた (図10C)。これらの結果から AZOOR の診断に至った。また全視野 ERG の結果は, 右眼は, 杆体応答, 錐体応答ともに正常であったが, 左眼は, 杆体応答は正常で, 錐体応答が低下していた (図10D)。OCT 検査の結果は両眼とも正常であった (図10E)。

白視標を用いた暗順応視野検査では, 両眼ともすべての部位で感度は正常であったが, 明順応視野検査では, 右眼は正常であったが, 左眼の鼻側10度より周辺で感度が低下していた (図11)。

色視標を用いた暗順応・明順応視野検査を施行した。波長500 nm の青視標に対する感度は暗順応下, 明順応下ともに両眼ともに正常であった。波長650 nm の赤視標に対する感度は右眼では暗順応下, 明順応下ともに正常であった。左眼では暗順応下で, 波長650 nm の赤視標に対する感度は鼻側30度から40度で感度が低下し, 明順応下 (輝度 4 asb と31.4 asb の背景光) でも鼻側20度から40度で感度が低下

していた (図11)。

症例4：錐体ジストロフィ

82歳の男性で70歳頃から徐々に両眼の視力の低下と色覚異常を自覚した。家族歴は妹も同様に錐体ジストロフィの診断を受けている。視力は右眼 ($0.1 \times \text{I.O.L.}$) ($0.3 \times \text{I.O.L.} \times S + 3.25D = C - 2.0D \text{ Ax}100^\circ$), 左眼 ($0.1 \times \text{I.O.L.}$) ($0.15 \times \text{I.O.L.} \times S + 3.25D = C - 1.50D \text{ Ax}90^\circ$) であった。前眼部は両眼とも正常で, 中間透光体は, 両眼とも偽水晶体眼で, 右眼に星状硝子体症を認めた (図13A)。眼底は両眼とも正常であった (図13A)。フルオレセイン蛍光眼底造影検査の結果も両眼とも正常であった (図13B)。ゴールドマン動的視野検査 (GP) の結果では両眼ともに中心暗点を認めた (図14)。多局所 ERG の結果では両眼ともすべての部位で応答密度が低下していた (図13C)。全視野 ERG の結果は, 両眼とも杆体応答は正常であったが, 錐体応答は著しく減弱していた (図13D)。これらの結果から錐体ジストロフィの診断に至った。また OCT の検査結果は両眼とも外顆粒層は菲薄化し, IS/OS ラインの不明瞭と COST ラインの消失を認めた (図13E)。次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析では, 原因遺伝子を同定することはできなかった。

色視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果は, 暗順応下における波長500 nm の青視標に対する感度は, 右眼は耳側20度よりも周辺で感度が低下し, 左眼はすべての部位で感度が低下していた。明順応

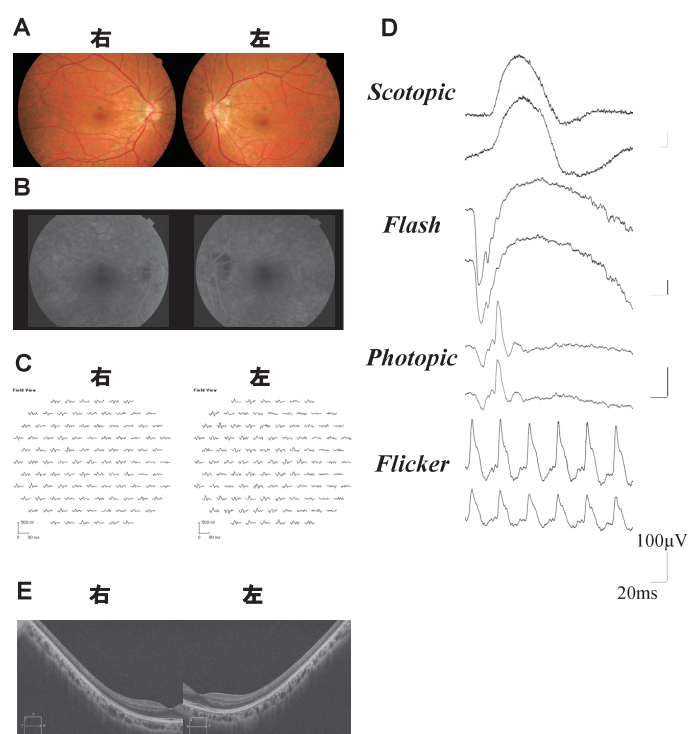


図10 症例3の眼底写真(A), フルオレセイン蛍光眼底造影検査の結果(B), 多局所ERGの結果(C), 全視野ERGの結果(D), 光干渉断層計検査の結果(E)

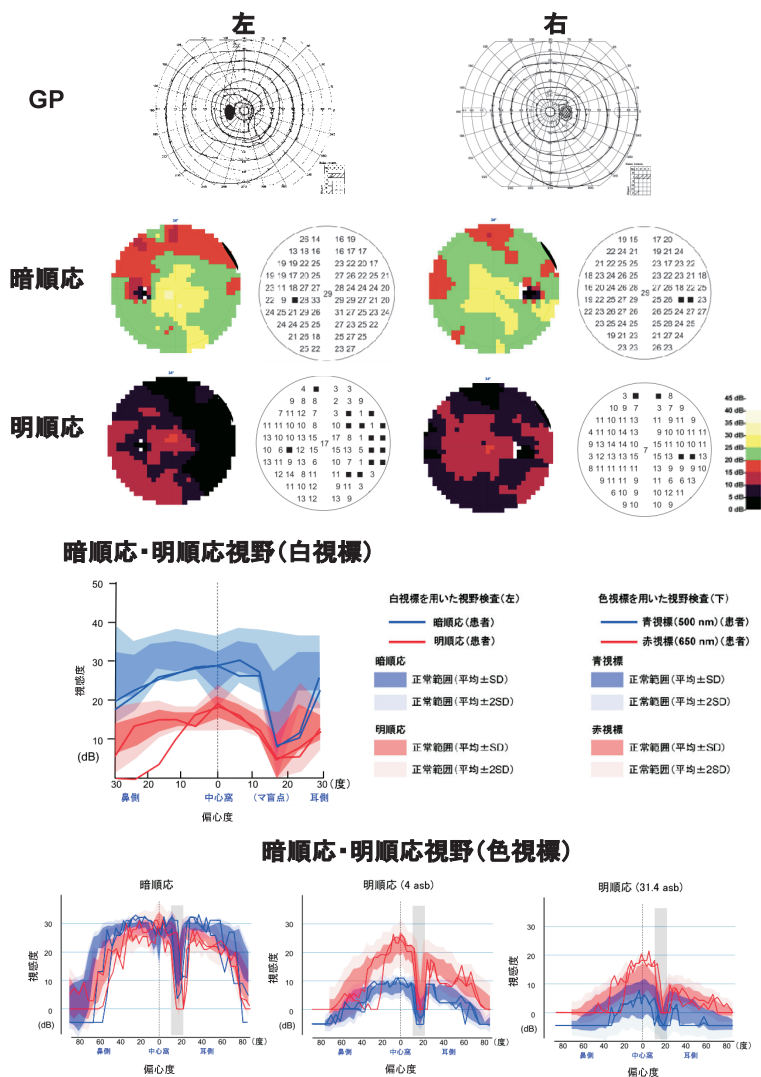


図11 症例3のゴールドマン動的視野検査(GP) (上), 白視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果 (グレースケールと感度の実測値) (中上), 白視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果のプロファイル (中下), 色視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果 (下)。

下における波長500 nmの青視標に対する感度は、右眼ではすべての部位で低下していたが、左眼では結果にばらつきを認めた。波長650 nmの赤視標に対する感度は暗順応下においては両眼とも低下し、明順応下においては両眼とも検出することができなかった (図14)。

症例5：網膜色素変性

70歳の女性で、40歳代の頃から夜盲を自覚していた。視力障害の家族歴はなし。視力は右眼0.7(1.0×S+1.75D=C-1.5D Ax85°), 左眼0.5(0.9×S+1.5D=C-0.75D Ax100°)であった。前眼部、中間透光体は両眼とも正常であった。眼底には血管アーケード付近から中間周辺部にかけて色素沈着を伴う網膜色素変性を認めた (図15A)。フルオレセイン蛍光眼底造影検査の結果は、網膜変性をみとめる部位に一致して window defect に伴う過蛍光を認めた (図15B)。眼底自発蛍光検査では黄斑部周囲の輪状の過蛍光を認めた (図15C)。ゴールドマン動的視野検査

(GP)の結果では、両眼とも求心性視野狭窄を認めた (図16)。全視野ERGの結果は両眼とも杆体応答、錐体応答ともに subnormal であった (図15D)。これらの結果から網膜色素変性の診断に至った。またOCTの検査結果は両眼とも中心窩以外の外顆粒層は菲薄化し、IS/OSラインも消失していた (図15E)。次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析は、現在、原因遺伝子について解析中である。

色視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果は、暗順応下における波長500 nmの青視標に対する感度は両眼とも鼻側60度付近で正常であったが、それ以外の部位は低下していた。明順応下における波長500 nmの青視標に対する感度は両眼とも中心10度内で低下していたが、それ以外の部位では検出することができなかった。暗順応下における波長650 nmの赤視標に対する感度は両眼とも中心0度と鼻側30度から65度で低下し、それ以外の部位では、著しい低下あるいは検出できなかった。明順応下における、

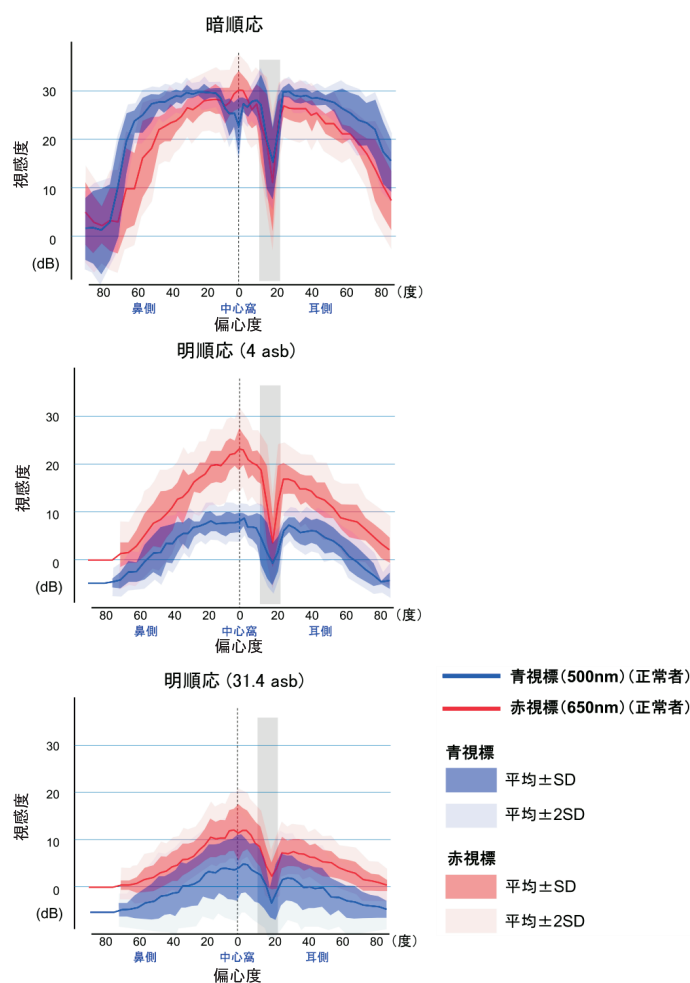


図12 正常眼14例14眼における色視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果。上段に暗順応下、中段に明順応下（輝度 4 asb の背景光）、下段に明順応下（輝度31.4 asb の背景光）の結果を示す。耳側15度付近マリオット盲点に相当する部分は灰色バーで区別している。

波長650 nm の赤視標に対する感度は中心0度では正常であったが、それ以外の部位では著しい低下あるいは検出できなかった（図16）。

症例 6：糖尿病網膜症

49歳の男性で、内科にて糖尿病の診断（HbA1c 7.2 %）をうけて、眼底精査目的で紹介受診となる。視力は右眼0.3（ $1.0 \times S - 1.00D = C - 0.75D$ Ax20°）、左眼0.4（ $1.2 \times S - 2.25D$ ）であった。前眼部、中間透光体は両眼とも正常であった。眼底は両眼の網膜に点状出血、しみ状出血、硬性白斑、軟性白斑を認めた（図17A）。フルオレセイン蛍光眼底造影検査の結果は後極部の血管アーケード内に網膜毛細血管瘤と蛍光漏出を認めた（図17B）。全視野ERGの結果は、両眼とも杆体応答・錐体応答ともに正常であった（図17C）。OCT検査の結果では、右眼に黄斑浮腫を認めたが、左眼は正常であった（図17D）。

色視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果は、暗順応下における波長500 nm の青視標に対する感度は、両眼とも中心5度以内で感度低下を認めた。また明順応下における波長500 nm の青視標に対す

る感度は両眼ともすべての部位で正常であった。波長650 nm の赤視標に対する感度は暗順応下・明順応下ともにすべての部位で正常であった（図18）。

IV 考 案

過去に杆体と錐体の感度を分離測定するために1981年に Massof ら⁴³ は Tübinger 視野計、1983年に Ernst ら⁴⁴ は Lister 視野計、1986年に Jacobson ら⁴⁵ は Humphrey 視野計、2010年に青木ら⁴⁸ はコーワ AP-5000 視野計を用いて、暗順応・明順応下で青視標（500～530 nm）および赤視標（600～660 nm）を用いて、杆体と錐体の感度測定を試みている。

いずれの過去の報告も、より厳密に杆体と錐体の分離測定を行うために、Stiles⁴² が報告した杆体と錐体の視感度曲線からダイナミックレンジをより最大限にとるために、青視標と赤視標を用いて検査を行っている。しかし、通常、視野検査計には、青視標と赤視標は標準装備されておらず、それらの色視標を用いて検査を行うためには視野検査計の改造が必要となり、現在確立されたものはなく、検査機器

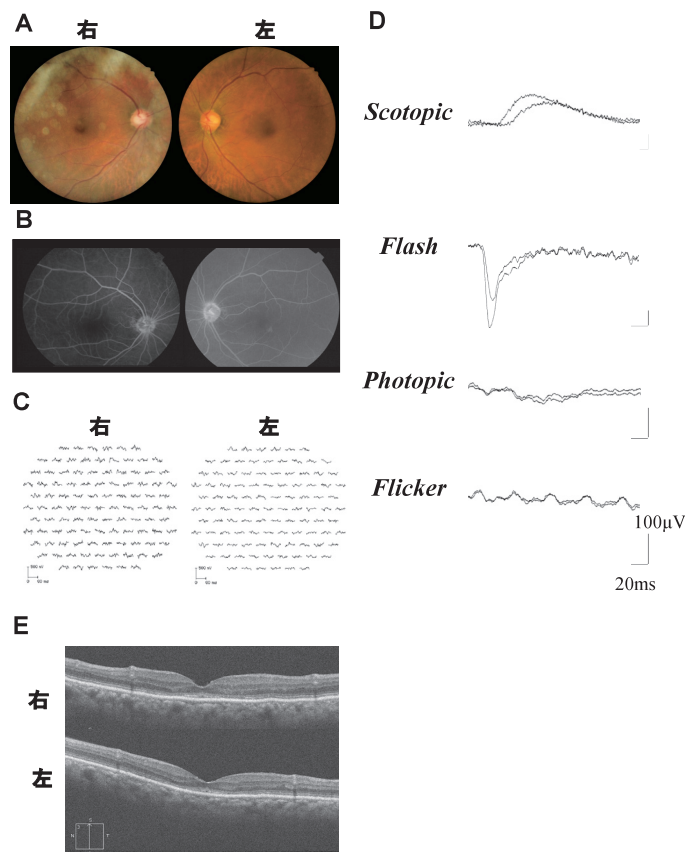


図13 症例4の眼底写真(A), フルオレセイン蛍光眼底造影検査(B), 多局所ERGの結果(C), 光干渉断層計検査の結果(E)

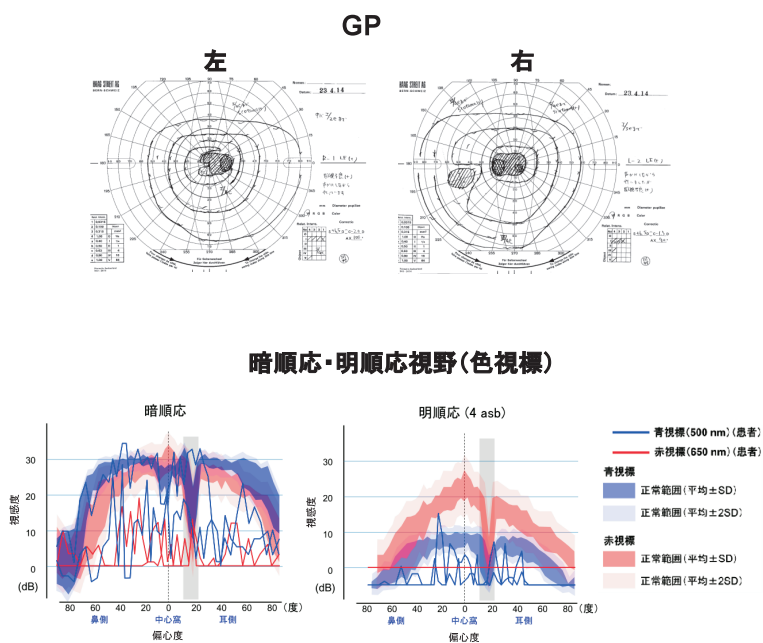


図14 症例4のゴールドマン動的視野検査(GP) (上), 色視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果(下).

の普及には至っていない。

A. 白視標を用いた暗順応・明順応視野検査の試作視野検査の測定条件は、背景輝度や順応の程度によって photopic (明順応), mesopic (薄明視), scotopic (暗順応) の3つの条件に分類することがで

きる。1959年に Harms ら⁴⁹ は順応状態による視野断面は、背景光を1000 asb から下げてゆくと、中心が高く周辺が低い形から、しだいに中心部を含めて平坦化し、背景輝度0.01 asb の薄暮視の状態では全体が平坦となり、さらに背景輝度をさげてゆくと、

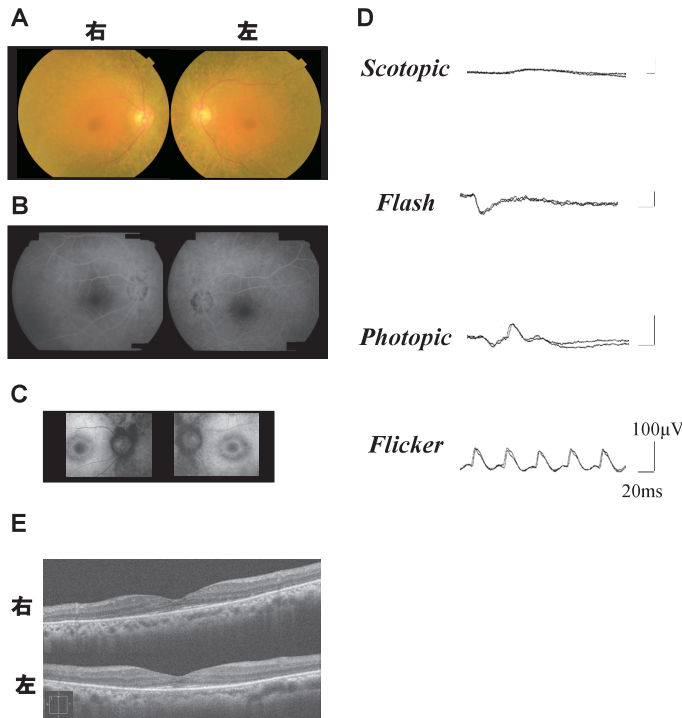


図15 症例5の眼底写真(A), フルオレセイン蛍光眼底造影検査(B), 眼底自発蛍光検査の結果(C), 全視野 ERG の結果(D), 光干渉断層計検査の結果(E)

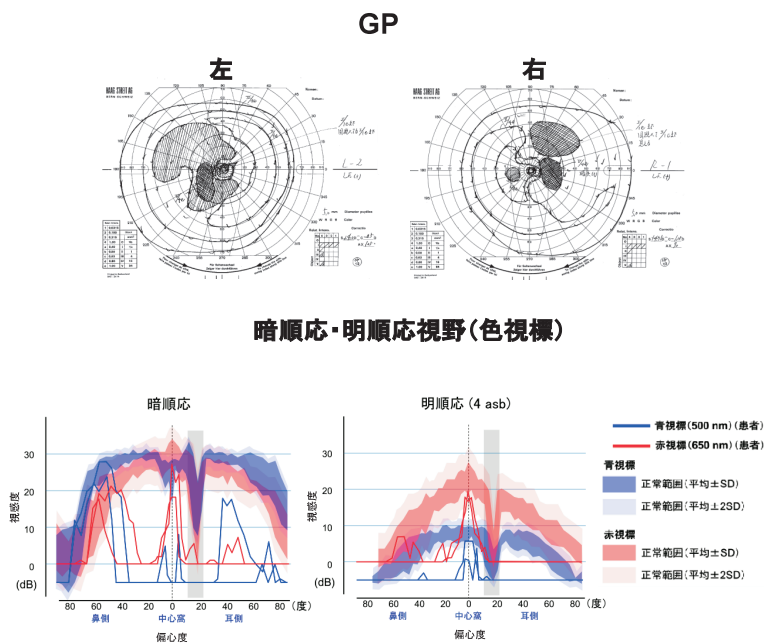


図16 症例5のゴールドマン動的視野検査(GP) (上), 色視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果(下).

中心部の感度が低く陥凹した形に変化することを報告している。これらの変化は、網膜の錐体の分布、杆体の分布に矛盾⁵⁰はなく、背景光輝度が高いものから低いものに変化するに応じて、それぞれ錐体閾値が主体の感度分布から杆体閾値が主体の感度分布に変化している可能性が考えられた。

まず著者らは、Octopus 101 自動視野計を用いて、背景光がない状態、背景光の輝度を100 asb に高く設定して、検査が行えるように改造した。視野検査

の条件は予備実験を行った後、設定した(表1)。また固視標は、暗順応下の検査時には緑色の固視標では固視標周囲の背景光輝度が0.06-0.07 cd/m² (0.19-0.22 asb)となるために、固視標用の光源前に赤色フィルタを貼り付けて固視標を赤色(図1 B)に変更し、暗順応の状態を可能とした。

正常眼19例19眼に対して暗順応・明順応視野検査を行った結果、網膜の杆体の分布、錐体の分布⁵⁰に類似した閾値のプロファイルを得ることができた。こ

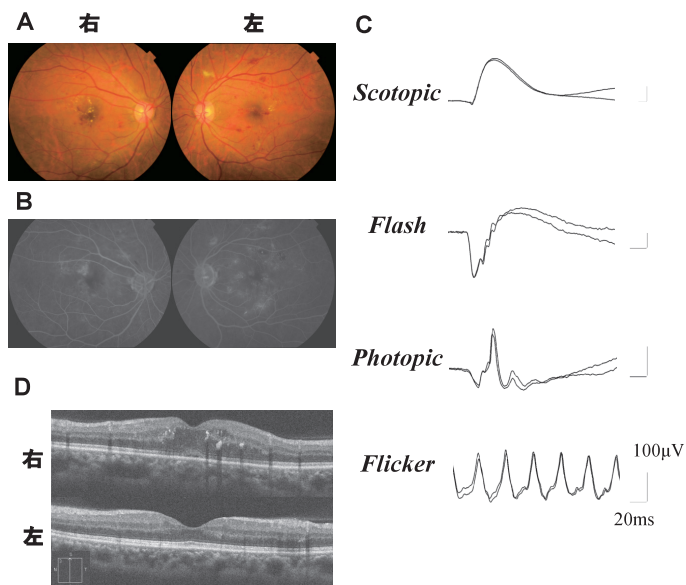


図17 症例6の眼底写真(A), フルオレセイン蛍光眼底造影検査(B), 全視野 ERG の結果(C), 光干渉断層計検査の結果(D)

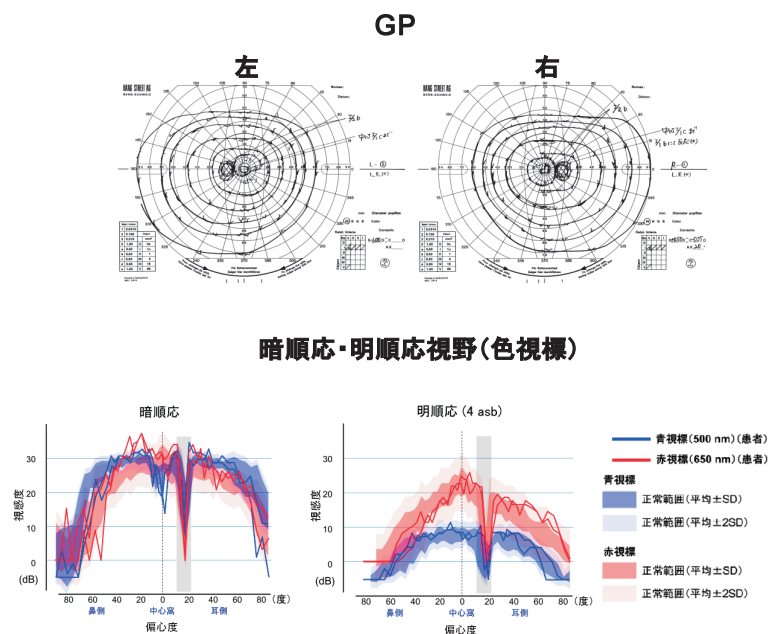


図18 症例6のゴールドマン動的視野検査(GP) (上), 色視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果(下)。

の結果からは正常眼での暗順応視野では杆体系の感度を主体に測定し、明順応視野では錐体系の感度を主体に測定している可能性が考えられた。

予め市販の自動視野計に搭載されている白視標を用いて、背景光のみを変化させることにより、暗順応・明順応視野検査を比較的容易に行うことができた。オカルト黄斑ジストロフィや AZOOR では、暗順応視野検査では正常な感度を示した部位で、明順応視野検査で感度低下を認めたことから、錐体優位の障害が示唆された。

しかし、厳密に錐体障害が優位であることを証明するためには、Stiles⁴² が報告した杆体と錐体の視

感度曲線からダイナミックレンジをより最大限にとるための視標の条件と Jacobson らの提唱する two-color perimetry の原理⁴⁵ から、色視標を用いる必要があった。

B. 正常眼における色視標を用いた暗順応・明順応視野検査

Jacobson らは暗順応下で波長500 nm の青視標、波長650 nm の赤視標に対して感度が測定できた場合、両者の補正した差が26 dB の時は波長500 nm の青視標、波長650 nm の赤視標も杆体で感知し、8 dB の場合は波長500 nm の青視標、波長650 nm の赤視標も錐体で感知するとした。また感度の差が、9-25

dB では波長500 nm の青視標は杆体で、波長650 nm の赤視標は錐体で感知するとした⁴⁵。

今回、筆者らは Octopus 900 自動視野計を用いて、杆体・錐体視野計の試作を行ったが、既存の青視標 (440 nm) と赤視標 (610 nm) を青視標 (500 nm) と赤視標 (650 nm) に交換し、さらに輝度校正を設定し直す必要があった。固視標は明順応下の検査時には Octopus 900 に搭載されている緑色 (図3) を使用した。しかし暗順応下の検査時には Octopus101 の検査時と同様に緑色の固視標では明るく、固視標周囲の背景光輝度が0.01-0.02 cd/m² (0.03-0.06 asb) となるために、固視標用の光源前に赤色フィルタを貼り付け、固視標を赤色 (図5) に変更して暗順応の状態を可能とした。また、中心窩の検査結果の影響を少なくするために固視標の形をリング状 (図3) にした。その他、視標の配置や背景光輝度、視標サイズ、視標呈示時間はカスタムテストで設定を行った (表2)。

正常眼14例14眼の色視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果 (図12) は、暗順応下における青視標の波長500 nm に対する感度は中心窩で感度が低下し、周辺にむかって高い感度を保った。また、明順応下 (背景光輝度 4 asb と31.4 asb) の状態では、赤視標の波長650 nm に対する感度は中心窩で最も高くなり、周辺にむかって感度の低下を示した。これらの結果は網膜の杆体・錐体の分布⁵⁰ と類似していた (図12)。

C. 網膜疾患における色視標を用いた暗順応・明順応視野検査

杆体1色覚は全色盲とも呼ばれ、生来から著しい低視力、全色盲、眼振、羞明などの自覚症状があるとされ、常染色体劣性遺伝を示す疾患である¹⁰。眼底所見は正常で、診断は全視野 ERG にて、杆体応答は正常で、錐体応答が消失していることからされる^{10,11}。

症例1では、白視標を用いた暗順応視野では両眼ともに正常範囲内であったが、白視標を用いた明順応視野では偽陽性、偽陰性ともに高く (表4)、信頼性の低い結果となった。この原因として杆体1色覚の明順応視野検査では羞明により、白視標が見えないことが信頼性を低くしていると考えられた。

つぎに、色視標を用いた暗順応視野検査では、波長500 nm の青視標に対する感度は暗順応下・明順応下の条件ともにすべての部位で正常であり、杆体が機能していることが考えられた。一方で、明順応下における波長650 nm の赤視標に対する感度はすべての部位で検出できないことから錐体機能を欠如した結果と考えられた。また暗順応下における波長650 nm の赤視標に対する感度は黄斑部で感度が低下し、この部分は杆体で赤視標を感知しているため、杆体の分布⁵⁰ を反映している結果と考えられた。また色視標を用いた検査では、暗順応下・明順応下ともに信頼性が高かった (表4)。青木ら⁴⁸ は自動視野計 (コーワ AP5000 を改造) を用い、色視標を用いた暗順応視野検査を杆体1色覚に対して施行しているが、波長500 nm の青視標に対する感度は、正常よりも上昇をみとめたと報告している。この理由として、杆体1色覚では、錐体機能が残存しているような症例があり、残存した錐体機能が加算されたため、波長500 nm の青視標に対する感度が上昇したと考察している。しかし、青木ら⁴⁸ の症例は全視野 ERG で錐体機能の評価を施行しておらず、錐体機能が残存しているかどうか不明である。症例1では、全視野 ERG を施行し、錐体機能の欠如を証明しており、色視標を用いた暗順応・明順応視野検査の結果とも矛盾はないと考えられた。

オカルト黄斑ジストロフィは、1989年に Miyake ら¹⁵ により「眼底に異常のみられない黄斑ジストロフィ」として最初に報告され、1996年には Miyake ら¹⁶ により「オカルト黄斑ジストロフィ」と命名され

表4 症例1と症例4における視野検査の信頼性

		症例1：杆体1色覚				症例4：錐体ジストロフィ			
		偽陽性		偽陰性		偽陽性		偽陰性	
白視標を用いた視野検査		右	左	右	左	右	左	右	左
暗順応下		8/20	2/21	0/22	1/21				
明順応下		19/25	11/23	7/26	8/23				
色視標を用いた視野検査									
暗順応下	青視標 (500 nm)	3/17		0/17		0/19	1/13	4/20	7/8
	赤視標 (650 nm)	0/13		2/14		3/12	1/11	5/12	1/1
明順応下 (4 asb)	青視標	1/14		0/14		0/10	1/13	4/11	7/8
	赤視標	0/8		0/0		0/14	0/9	2/2	0/0
明順応下 (31.4 asb)	青視標	1/11		2/12					
	赤視標	0/8		0/0					

た疾患である。近年では2010年に Akahori ら¹⁷ により原因遺伝子として *RP1L1* 遺伝子が同定された。この疾患はフルオレセイン蛍光眼底造影検査所見を含む眼底所見が正常にもかかわらず、両眼の視力が徐々に低下し、視野検査で中心暗点を認める。全視野 ERG では錐体応答、杆体応答ともに正常な応答を示すが、黄斑部局所 ERG にて反応の低下を示すことにより診断できる。OCT では黄斑部の IS/OS ラインの不明瞭と COST ラインの消失が報告されている¹⁸。

症例2では、白視標を用いた暗順応視野検査の結果は正常であったが、明順応視野検査では、黄斑部に局限して感度が低下していた。

色視標を用いた暗順応・明順応視野検査では、黄斑部では、暗順応下における波長500 nm の青視標に対する感度と波長650 nm の赤視標に対する感度を18 dB 補正した差は、26 dB 青視標に対する感度が高かった。明順応下における波長500 nm の青視標に対する感度と波長650 nm の赤視標に対する感度を18 dB 補正した差は26 dB 青視標に対する感度が高かった。この結果は Jacobson ら⁴⁵ の色視標を用いた視野検査の原理から考慮して、黄斑部においては、赤視標も青視標も杆体で感知していることが示唆された。よって症例2では色視標を用いた視野検査により、黄斑部における錐体機能障害を認め、杆体機能は温存されていることが証明された。

Miyake らはオカルト黄斑ジストロフィに対して、我々と同様に色視標を用いた暗順応・明順応視野検査を施行しているが、検査した17眼中、黄斑部の錐体感度は全例で低下していたが、黄斑部の杆体感度は8眼で正常、4眼で低下し、残りの5眼は正常と異常の境界であったと報告している。これらの結果に対して、Miyake らは錐体・杆体機能ともに障害されている症例は高齢者が多い傾向があり、オカルト黄斑ジストロフィは、まず黄斑部の錐体機能障害からはじまり、やがて黄斑部の杆体も障害される可能性があると考えしている¹⁶。症例2のオカルト黄斑ジストロフィは37歳と比較的若年であることや *RP1L1* 遺伝子の点変異 (R45W c.362C>T) を認めていることから、経年変化で杆体機能障害が生じるものか、あるいは遺伝子変異の違いによる phenotype なのか、今後、検討する必要がある。

AZOOR は1993年に Gass⁵¹ が提唱した疾患で、若年女性の片眼あるいは両眼に突然に発症する視野異常で、光視症を多くの症例で合併する⁵²。眼底所見は正常で、視野異常は多彩であり、多局所 ERG では視野欠損部に一致した応答密度の低下を認める。全視野 ERG では錐体系、杆体系の機能障害、錐体系のみ

の機能障害、杆体系のみの機能障害を示すと報告されている⁵²。

症例3では白視標を用いた暗順応視野検査の結果は正常であったが、明順応視野検査では、鼻側10度より周辺で感度の低下を認めた。

色視標を用いた暗順応・明順応視野検査では、暗順応下においては、鼻側20度から40度付近で波長500 nm の青視標に対する感度と波長650 nm の赤視標に対する感度を18 dB 補正した差は28 dB 青視標に対する感度が高かった。また同部位において、明順応下における波長500 nm の青視標に対する感度と波長650 nm の赤視標に対する感度を18 dB 補正した差は28 dB 青視標に対する感度が高かった。この結果は Jacobson ら⁴⁵ の色視標を用いた視野検査の原理から考慮して、左眼の鼻側20度から40度付近においては、赤視標も青視標も杆体で感知していることが示唆された。よって、症例3では色視標を用いた視野検査により、左眼の鼻側20度から40度付近において錐体機能障害を認め、同部位の杆体機能は温存されていることが証明された。

Kuniyoshi ら⁵⁴ は AZOOR に対してゴールドマン動的視野検査を背景光がない状態、輝度10 cd/m²、輝度100 cd/m² の背景光を用いた条件で行った。その結果、AZOOR は暗順応視野でも明順応視野でも同等に暗点をみとめるタイプAと明順応下の条件の方が、暗順応下の条件よりも視野の暗点が広がるタイプBに分類できると報告しており、症例3はタイプBに分類されたと考えられた。症例3の全視野 ERG は患眼である左眼の photopic ERG の振幅の低下と30 Hz flicker ERG の振幅の低下を認めた。Francis⁵³ らは、AZOOR における ERG は錐体応答が杆体応答よりも優位に障害され、特に30 Hz flicker ERG における振幅の低下と潜時の延長が特徴的であると報告している。症例3では過去の報告と同様に全視野 ERG でも錐体優位の障害が認められた。

今回、筆者らは AZOOR に対して、色視標を用いた暗順応・明順応視野検査で錐体の局所的な障害部位について評価し、同部位の杆体機能が正常であることを証明することができた。

錐体ジストロフィは、進行性の錐体機能障害をきたす遺伝性網膜ジストロフィである¹⁰⁻¹⁴。遺伝形式としては常染色体優性、常染色体劣性、そして稀にX連鎖性遺伝がみられる¹⁴。錐体ジストロフィの症状は視力低下、色覚異常、眼振および羞明で、10歳から30歳までに発症することが多く、眼底の黄斑部に標的黃斑萎縮病巣 (bull's eye lesion) を認めることが特徴的^{11,13} であるが、筆者らは高齢発症で眼底

が正常な錐体ジストロフィも稀に存在することを報告している¹⁹。診断は全視野 ERG で杆体応答は正常で、錐体応答が著しく減弱することからなされる^{11,13}。

症例 4 は、過去に筆者らが報告した眼底が正常な高齢発症の錐体ジストロフィ¹⁹の症例であり、この症例に対して色視標を用いた暗順応・明順応視野検査を施行した。明順応下における波長650 nm の赤視標に対する感度は両眼ともに検出することができなかった。この結果は網膜の広い範囲で錐体機能障害があることを示唆し、全視野 ERG で錐体応答が著しく減弱していることと矛盾はなかった。一方、暗順応下における波長500 nm の青視標に対する感度は右眼では正常に近い感度を示したが、左眼ではすべての部位で感度が低下していた。この結果は左眼の全視野 ERG では、杆体応答が正常に近い振幅を示したと矛盾する結果となった。この理由として左眼における検査の信頼性が挙げられた。暗順応下における波長500 nm の青視標に対する検査では、右眼は、偽陽性率（0 %）、偽陰性率（20 %）であったのが、左眼では、偽陽性率（8 %）、偽陰性率（88 %）であった。このように信頼性が低くなった原因は、症例 4 は82歳と高齢であり、検査による疲労が考えられた。このことは自覚的検査の限界を示唆し、同時に ERG 検査等の他覚的検査の鋭敏性を評価する結果となった。いずれにせよ、眼底が正常な錐体ジストロフィに対して、色視標を用いた暗順応・明順応視野検査を施行し、右眼に関しては検査の信頼性が高く、眼底が正常な部分についても錐体機能が著しく障害され、その同部位における杆体機能は温存されていることが証明された。

網膜色素変性は1857年に Donders FC¹ が最初に報告した遺伝性、進行性の夜盲疾患で、視細胞と網膜色素上皮細胞の機能を原発性、びまん性に障害する。遺伝形式は常染色体優性、常染色体劣性、伴性劣性遺伝が知られ、遺伝子異常は、視細胞の構造蛋白、phototransduction あるいはビタミン A 代謝に関連した蛋白をコードしている遺伝子で多く同定されている²。一般には若年期に両眼に発症し、緩徐に進行し、中年ないし老年で高度な視力障害に至る。眼底所見は両眼に網膜色素上皮の粗造化、網膜血管の狭細化、骨小体様色素沈着などが定型例では認められる³。全視野 ERG では、多くの場合は杆体応答、錐体応答ともに消失しているが、発症初期の場合には、錐体応答が杆体応答よりも残存している場合がある^{4,5}。網膜色素変性は遺伝性であり、本来は両眼性に発症するが、筆者らは網膜色素変性の非典型例として片眼に発症した網膜色素変性を過去に報告して

いる⁵⁵。症例 5 では、眼底所見は典型的な網膜色素変性であるが、視力は良好で、全視野 ERG 検査の結果でも、杆体応答、錐体応答ともにわずかに反応が残存していた。

症例 5 に対して、色視標を用いた暗順応・明順応視野検査を施行したところ、明順応下では波長650 nm の赤視標に対する感度は中心窩付近で正常であったが、その他の部位では、感度を検出することができなかった。つまり、中心窩付近の錐体は正常に残存しており、視力が良好な理由として考えられた。また、暗順応下における波長500 nm の青視標に対する感度は周辺で検出することができ、周辺では杆体機能が残存していることを示唆された。この結果は全視野 ERG 検査の結果でわずかに杆体応答が記録できる理由として考えられた。

1981年に Massof ら¹⁵、1983年に Ernst ら¹⁶、1986年 Jacobson ら¹⁷、2010年に青木ら²⁰は網膜色素変性の患者に対して、色視標を用いた視野検査を施行し、我々と同様に網膜の局所的な杆体と錐体の障害を評価している。網膜色素変性患者の残存している杆体・錐体機能を局所的に評価し、把握することは患者の視力予後や ADL を理解する上で有意義であると考えられた。

糖尿病網膜症は、眼底所見により、福田分類⁵⁶に従い、網膜症を有しない福田分類 0 期、単純網膜症に相当する A1 期、A2 期、前増殖網膜症に相当する B1 期、増殖網膜症に相当する B2-B5 期に分類される。症例 6 は、眼底所見は両眼の網膜に点状出血、しみ状出血、軟性白斑を認めた。フルオレセイン蛍光眼底造影検査では後極部付近に網膜毛細血管瘤と蛍光漏出していたことから、前増殖糖尿病網膜症で、福田分類⁵⁶で B1 期に相当した。過去に糖尿病網膜症では暗順応が障害されると報告され⁵⁷⁻⁶¹、糖尿病網膜症をみとめない症例や軽度の糖尿病網膜症（福田分類で A1, A2 期）でも scotopic ERG の b 波振幅や頂点潜時に異常を示すことが報告されている⁶⁰。しかし、糖尿病網膜症について網膜局所について杆体・錐体機能を評価した報告はない。

症例 6 に対して色視標を用いた暗順応・明順応視野検査を施行したところ、暗順応下における波長500 nm の青視標に対する感度は両眼とも黄斑部で低下していた。その他の条件で記録した感度は両眼ともに正常であったことから、中心窩付近の杆体機能のみが障害されていることが考えられた。田原ら⁶²は糖尿病網膜症において30 Hz フリッカ ERG の潜時が延長することを報告している。また宇野⁶³は糖尿病網膜症において slope ERG を記録して頂点潜時が延長することを報告した。入船⁶⁴は網膜症をみと

めない糖尿病患者におけるフラッシュ ERG の a 波の潜時は正常眼と比較して延長し、a 波の振幅も低下することを報告した。中尾⁶¹は糖尿病患者において、暗順応において自覚的、他覚的検査で順応障害が生じ、明順応においても他覚的検査で順応障害が生じることを ERG で証明している。症例 6 では全視野 ERG 検査の結果は杆体応答も錐体応答も正常であった。この結果は、過去の報告⁶¹⁻⁶⁴とは異なるものであったが、色視標を用いた暗順応・明順応視野検査では、ERG では検出できなかった異常を検出することができた。中心窩付近の杆体機能が低下していた理由としては右眼については、OCT で黄斑浮腫をみとめていることが原因と考える。この場合、黄斑浮腫の初期では、錐体機能に先行して、杆体機能が障害されることが考えられた。また左眼については OCT では形態学的には正常であったが、フルオレセイン蛍光眼底造影検査では、黄斑部に蛍光漏出を認めることから網膜循環障害が生じており、形態学的異常に先行して、杆体機能障害が生じたと考えられた。

色視標を用いた暗順応・明順応視野検査の問題点としては、現在、正常眼における計測時間(各片眼)は、暗順応下における波長500 nm の青視標に対する検査時間は16分38秒±20秒、波長650 nm の赤視標に対する検査時間は16分20秒±25秒であった。明順応下(輝度 4 asb を用いた背景光)における波長500 nm の青視標に対する検査時間は14分46秒±28秒、波長650 nm の赤視標に対する検査時間は14分38秒±28秒であった。明順応下(輝度31.4 asb を用いた背景光)における波長500 nm の青視標に対する検査時間は15分13秒±18秒、波長650 nm の赤視標に対する検査時間は15分4秒±18秒であった。両眼で施行した場合とそれに明順応時間(5分)と暗順応時間(30分)を加えると合計で3時間44分±52秒の検査時間がかかる。これらの時間を短縮するために、今後、暗順応専用ゴーグルを作成し、外来の待ち時間に暗順応を行う、あるいはマリOTT盲点を測定しない、視野の最周辺部は測定しないなど、プログラムの改良が必要である。

今回、筆者らは杆体・錐体自動視野計を試作し、正常眼と網膜疾患に対して網膜局所の杆体・錐体の感度を測定することができた。本検査を用いると、網膜疾患の病態解明のみならず、治療効果の判定に応用できる。現在、iPS 細胞を用いた網膜ジストロフィの治験が予定されているが、このような治療後の効果判定に本検査は今後活用できると思われた。

謝 辞

本研究の遺伝子解析は、独立行政法人国立病院機構東京医療センター分子細胞生物学研究部の岩田岳先生、赤堀正和先生、視覚生理学研究室の角田和繁先生に依頼しました。アールイーメディカル株式会社 秦 元実氏、武田大輔氏には技術的なご協力を頂きました。近畿大学医学部眼科学教室の諸氏、これら本研究にご協力して頂いた方々にここに記して深く感謝致します。

参考文献

1. Donders FC (1857) Pigmentbildung in der netzhaut. Arch für Ophthalmol 3: 139-165
2. Dryja TP, et al. (1990) A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. Nature 343: 364-366
3. Heckenlively JR, Yoser SL, Friedman LH, Oversier JJ (1988) Clinical findings and common symptoms in retinitis pigmentosa. Am J Ophthalmol 105: 504-511
4. Armington JC, Gouras P, Tepas DI, Gunkel RD (1961) Detection of the electroretinogram in retinitis pigmentosa. Exp Eye Res 1: 74-80
5. Berson EL (1987) Electoretino graphic findings in retinitis pigmentosa. Jpn J Ophthalmol 31: 327-348
6. Oguchi C (1907) Über eine abart von hemeralopie. Acta Soc Ophthalmol Jpn 11: 123-134
7. Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, Kawase Y, Kanda T (1986) Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram. A new classification. Arch Ophthalmol 104: 1013-1020
8. Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, Kawase Y (1987) On-and off-responses in photopic electroretinogram in complete and incomplete types of congenital stationaly night blindness. Jpn J Ophthalmol 31: 81-87
9. Krill AE (1977) Hereditary retinal and choroidal diseases. Harper and Row, Hagerstown 2: 739-824
10. Goodman G, Ripps H, Siegel IM (1963) Cone dysfunction syndrome. Arch Ophthalmol 70: 214-231
11. 三宅養三 (2000) Cone dysfunction syndrome の Phenotype. 眼紀 51: 725-733
12. Steinmetz RD, Ogle KN, Rucker CW (1956) Some physiologic considerations of hereditary macular degeneration. Am J Ophthalmol 42: 629-641
13. Krill AE, Deutman AF, Fishman M (1973) The cone degenerations. Doc Ophthalmol 35: 1-80
14. Thiadens AA, et al. (2012) Writing Committee for the Cone Disorders Study Group Consortium: Clinical course, genetic etiology, and visual outcome in cone and cone-rod dystrophy. Ophthalmology 119: 819-826
15. Miyake Y, Ichikawa K, Shiose Y, Kawase Y (1989) Hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormality. Am J Ophthalmol 108: 292-299
16. Miyake Y, et al. (1996) Occult macular dystrophy. Am J Ophthalmol 122: 644-653
17. Akahori M, et al. (2010) Dominant Mutations in *RP1L1* are responsible for occult macular dystrophy.

- Am J Hum Genet 87: 424-429
18. Tsunoda K, Usui T, Hatase T, et al. (2012) Clinical characteristics of occult macular dystrophy in family with mutation of *RP1L1* gene. *Retina* 32: 1135-1147
19. Sakuramoto H, et al. (2013) Two siblings with late-onset cone-rod dystrophy and no visible macular degeneration. *Clinical Ophthalmology* 7: 1703-1711
20. Pinckers A, Deutman AF (1977) Peripheral cone disease. *Ophthalmologica* 174: 145-150
21. Kondo M, et al. (2004) Peripheral cone dystrophy. *Ophthalmology* 2004: 732-739
22. Miyake Y, Shiroyama N, Sugita S, Horiguchi M, Yagasaki K: Fundus albipunctatus associated with cone dystrophy. *Br J Ophthalmol* 76: 375-379
23. Gouras P, Eggers HM, MacKay CJ (1983) Cone dystrophy, nyctalopia, and supernormal rod responses. *Arch Ophthalmol* 101: 718-724
24. Mamor MF, et al. (1990) Diagnostic clinical findings of a new syndrome with night blindness, maculopathy, and enhanced S cone sensitivity. *Am J Ophthalmol* 110: 124-134
25. Jacobson SG, Mamor MF, Kemp CM, Knighton RW (1990) SWS (blue) cone hypersensitivity in a newly identified
26. 佐藤 崇, 國吉一樹, 中尾 彰, 下村嘉一, 留守良太 (2009) Enhanced S-cone syndrome の長期経過. *日眼会誌* 113: 980-990
27. Kuniyoshi K, et al. (2013) Novel mutation in enhanced s-cone syndrome. *Ophthalmology* 120: 431, e1-6
28. Motokawa K, Mita T (1942) Ueber eine einfache Untersuchungsmethode und Eigenschaften der Aktionsstrome der Netzhaut des Menschen. *Tohoku J Exp Med* 42: 114-133
29. Adrian ED (1945): The electric response of the human eye. *J Physiol* 104: 84-104
30. Adrian ED (1946): Rod and cone components in the electric response of the eye. *J Physiol* 105: 24-37
31. Marmor MF, et al. (1989) An international standard for electroretinography. *Doc Ophthalmol* 73: 299-302
32. Marmor MF, et al. (2009) ISCEV standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). *Doc Ophthalmol* 118: 69-77
33. 田原恭治, 楠部 亨, 北谷和章, 初川嘉一, 大鳥利文 (1987) 高輝度発光ダイオードを用いた光刺激装置: 第1報 フリッカー ERG 装置の試作. *眼紀* 38: 1833-1839
34. 田原恭治, 松本久代, 河野美智子, 川端恵似子, 大鳥利文 (1989) 刺激光源一体型電極を用いた30 Hz フリッカー ERG 装置の臨床応用. *あたらしい眼科* 6: 417-420
35. Kuniyoshi K, Tahara K, Ootori T (1995) Full-field and focal electroretinography of short wavelength-sensitive cones. *Acta Med Kinki Univ* 20: 211-220
36. Kuniyoshi K, Uno N, Irifune M, Shimomura Y (2003) Electroretinography of short-wave length-sensitive cones with a LED built-in electrode and its normal values. *Doc Ophthalmol* 106: 311-318
37. 宇野直樹, 田原恭治, 中尾雄三, 大鳥利文 (1999) Photopic electroretinogram の消失現象を起こす光刺激について: 第1報 装置と slope 光刺激. *日眼会誌* 103: 311-317
38. 三宅養三 (1988) 宿題報告. 黄斑部疾患の基礎と臨床. 黄斑部局所 ERG の研究. *日眼* 92: 1419-1449
39. Sutter EE, Tran D (1992) The field topography of ERG components in man: The photopic luminance response. *Vision Res* 32: 433-446
40. Hood DC, et al. (1998) Multifocal rod electroretinograms. *Invest Ophthalmol vis sci* 39: 1153-1162
41. Wald G (1945) Human vision and the spectrum. *Science* 101: 653-658
42. Stiles WS (1949) Increment thresholds and the mechanisms of color vision. *Doc Ophthalmol* 3: 138-165
43. Massof RW, et al. (1981) Subclassifications of retinitis pigmentosa from two-color scotopic static perimetry, in Greve EL, Verriest G (eds): *Doc Ophthalmol Proc Series*, Vol 26, The Hague, Dr W Junk by Publisher: 219-225
44. Ernst W, et al. (1983) Faulkner DJ, et al. An automated static perimeter/ adaptometer using light emitting diodes. *Br J Ophthalmol* 67: 431-442
45. Jacobson SG, et al. (1986) Automated light- and dark adapted perimetry for evaluating retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 93: 1604-1611
46. 矢ヶ崎克哉, 栗屋 忍, Jacobson SG (1990) 暗順応・明順応視野測定 of 臨床応用 1) 装置の試作. *日眼会誌* 94: 1162-1168
47. 若杉砂織, 鈴村弘隆, 野中隆久, 小川徹郎, 松尾治亘 (1991) 網膜色素変性症における明順応下および薄明順応下の視野について. *眼科臨床医報* 85: 1016-1019
48. 青木容子, 酒井 勉, 高橋現一郎, 常岡 寛 (2010) 自動視野計による杆体系および錐体系反応の分離測定の試み. *視覚の科学* 31: 60-66
49. Harms H, Aulhorn E (1959) Vergleichende untersuchungen über den wert der quantitativen perimetrie, skiasotometrie und verschmelzungsfrequenz für die erkennung beginnender gesichtsfeldstörungen beim glaukom. *Doc Ophthalmol* 13: 303-356
50. Cohen AI (1992) The retina, In: Hart WM (eds): *Adler's physiology of the eye*, 9th ed. Mosby, St Louis, pp579-615
51. Gass JDM (1993): Acute zonal occult outer retinopathy. *J Clin Neuroophthalmol* 13: 79-97
52. Gass JDM, Agarwal A, Scott IU (2002): Acute zonal occult outer retinopathy: a long term follow-up study. *Am J Ophthalmol* 134: 329-339
53. Francis PJ, Marinescu A, Fitzke FW, Bird AC, Holder GE (2005): Acute zonal occult outer retinopathy: towards a set of diagnostic criteria: *Br J Ophthalmol* 89: 70-73
54. Kuniyoshi K, Sakuramoto H, Nakao Y, Matsumoto C, Shimomura Y (2013) Two types of acute zonal occult outer retinopathy differentiated by dark-and light-adapted perimetry. *Jpn J Ophthalmol* (in press)
55. 櫻本宏之, ら (2011): 左右差の著しい網膜変性の長期経過. *眼紀* 4: 567-573

56. 福田雅俊 (1991) 糖尿病網膜症の病期分類. 眼科 MOOK 46 糖尿病と眼科診療. 東京: 金原出版 117-125
57. Frost-Lansen K, L Hans-Walther, Simonsen SE (1981) The value of dark-adaptation as a prognostic tool in diabetic retinopathy. *Metab Pediatr Ophthalmol* 5: 39-44
58. Amemiya T (1977) Dark adaptation in diabetics. *Ophthalmologica* 174: 322-326
59. Henson DB, North RV (1979) Dark adaptation in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 63: 539-541
60. 大塚 裕, 池上洋子, 石川 清 (1980) 糖尿病患者の暗順応に関する研究 (第 1 報). *日眼会誌* 84: 210-219
61. 中尾 彰 (2007) 糖尿病患者における暗順応と明順応について. *近畿大医誌* 32: 89-101
62. Tahara K, Matsuura T, Otori T (1993) Diagnostic evaluation of diabetic retinopathy by 30-Hz flicker electroretinography. *Jpn J Ophthalmol* 37: 204-210
63. 宇野直樹 (1999) Photopic electroretinogram の消失現象を起こす光刺激について: 第 2 報糖尿病網膜症における検討. *近畿大医誌* 24: 51-58
64. 入船元裕 (2002) 糖尿病網膜症および糖尿病黄斑症における網膜電図の検討. *近畿大医誌* 27: 149-163