

厚生労働省特定疾患

網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班

平成13年3月

班 長 玉 井 信
東北大学医学部 眼科

目 次

巻頭言	1
(東 北 大 学 医 学 部 眼 科) 玉 井 信	
10歳代に発症したレーベル遺伝性視神経症の視力回復	3
(慶 応 義 塾 大 学) 真 島 行 彦、大 出 尚 朗、 小 口 芳 久	
レーベル病にみられた緑内障様視神経乳頭陥凹の正常眼圧緑内障との比較	6
(慶 応 義 塾 大 学) 谷 野 富 彦、真 島 行 彦、 大 竹 雄 一 郎、木 村 至、 小 口 芳 久	
Troxler現象を利用した視神経機能評価	9
(名 古 屋 大 学) 山 本 英 津 子、堀 尾 直 市、 寺 崎 浩 子、三 宅 養 三	
L-Dopaの網膜細胞障害および保護に関する研究	13
(北 里 大 学) 若 倉 雅 登、真 下 紀 美 代	
緑内障治療点眼用薬物の実験的毒性アミノ酸誘発網膜神経細胞障害に対する影響	16
(北 里 大 学) 阿 曾 香 子、真 下 紀 美 代、 若 倉 雅 登	
ラット網膜虚血再灌流モデルにおける、HSP 27 の網膜神経節細胞への導入による保護効果	18
(千 葉 大 学) 横 山 暁 子、忍 足 俊 幸、 根 岸 久 也、安 達 恵 美 子、 出 沢 真 理、	
網膜神経節細胞の生存・再生におけるc-fosの影響	21
(千 葉 大 学) 忍 足 俊 幸、根 岸 久 也、 安 達 恵 美 子、出 沢 真 理	
滲出型加齢黄斑変性の栄養血管起始部と術後視力	23
(日 本 大 学 ・ 駿 河 台) 松 本 容 子、島 田 宏 之、 川 村 昭 之、湯 沢 美 都 子	
脈絡膜新生血管除去後の網膜脈絡膜萎縮と固視点	28
(日 本 大 学 ・ 駿 河 台) 島 田 宏 之、川 口 笛 美、 田 中 眞 由 子、福 田 匠、 湯 沢 美 都 子	
軟性ドレーゼンに対する光凝固	39
(日 本 大 学 ・ 駿 河 台) 石 原 菜 奈 恵、湯 沢 美 都 子	
ポリープ状脈絡膜血管症のICG蛍光造影所見と自然経過	45
(日 本 大 学 ・ 駿 河 台) 山 西 朗 子、湯 沢 美 都 子、 川 村 昭 之	
ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)に対するレーザー光凝固の検討	52
(日 本 大 学 ・ 駿 河 台) 森 隆 三 郎、湯 沢 美 都 子	

巨大な病巣を呈するポリープ状脈絡膜血管症	56
(信 州 大 学)	立岩 尚、黒岩さち子、 春日勇三、臥雲郷子、 吉村長久
加齢黄斑変性の中心窩脈絡膜新生血管の栄養血管の光凝固	58
(日 本 大 学 ・ 駿 河 台)	湯沢美都子、森隆三郎、 松本容子、畠田宏之
滲出型加齢黄斑変性に対する黄斑下手術の光干渉断層計による形態評価	61
(関 西 医 科 大 学)	高橋寛二、永井由巳、 西村哲哉、松村美代
加齢黄斑変性に対する放射線療法の有効性	71
(名 古 屋 市 立 大 学)	富田一之、尾関年則、 小椋祐一郎
脈絡膜新生血管抜去術後に著明な視力改善の得られた加齢黄斑変性の検討	75
(名 古 屋 市 立 大 学)	野崎実穂、伊藤丈詞、 小椋祐一郎
加齢黄斑変性症に対する低用量放射線治療、光凝固療法の効果に関する無作為割付け比較対照試験 平成12年度12月31日時の症例登録状況とベースライン要因の検討	80
(東 北 大 公 衆 衛 生)	辻 一郎
(東 北 大 学)	玉井 信
ポリープ状脈絡膜血管症の病理組織学的検討	85
(信 州 大 学)	黒岩さち子、立岩 尚、 春日勇三、吉村長久
(九 州 大 学)	石橋達朗
新生血管網に対する放射線照射の影響：照射後の血管密度と循環機能の経日的変化	88
(東 北 大 加 齢 研)	堀 勝義、窪田和雄
(医 用 細 胞 資 源 セ ン タ ー)	齋藤祥子
(東 北 大 学)	玉井 信
実験的脈絡膜新生血管におけるPigment Epithelium Derived Factor(PEDF)の発現	92
(関 西 医 科 大 学)	緒方奈保子、和田光正、 城 信雄、高橋寛二、 松村美代
金属配位結合を利用した薬物-高分子複合体による脈絡膜新生血管へのターゲティング	98
(名 古 屋 市 立 大 学)	木村英也、小椋祐一郎
(京 都 大 学)	安川 力、上水流広史
(京 都 大 学 再 生 医 科 学 研 究 所)	田畑泰彦
脈絡膜新生血管に対する経瞳孔的温熱療法(TTT)	103
(信 州 大 学)	臥雲郷子、立岩 尚、 新井 純、黒岩さち子、 吉村長久
網膜色素上皮のtight junctionに対するサイトカインの影響	106
(東 北 大 学)	阿部俊明、玉井 信

Fibrinogenによるウシ脈絡膜血管内皮細胞のin vitro血管新生促進	109
(九州大学)	塩瀬聡美、武田篤信、 畑 快右、石橋達朗
網膜前膜により牽引性網膜剥離に至った網膜色素変性症の1例	120
(弘前大学)	鈴木幸彦、三上尚子、 中沢 満
(青森県立中央病院)	桜庭知己
(中村眼科クリニック)	中村秀世
網膜色素変性症患者に対するニルバジピンの影響	127
(弘前大学)	丸山幾代、大黒 浩、 中沢 満
(札幌医科大学)	前田忠郎、前田亜希子、
ロービジョン・クリニックにおける網膜色素変性症患者の概況	139
(国立身体障害者リハビリテーションセンター)	久保明夫、築島謙次、 滝本正子
視覚障害者のEye movement訓練	147
(弘前大学)	山田信也、中沢 満
網膜色素変性症中心10度視野と白内障	149
(山梨医科大学)	阿部圭哲、飯島裕幸、 塚原康司、戸田義喜、 平川博秀
網膜色素変性症の発症時期と視力予後	153
(山梨医科大学)	塚原康司、飯島裕幸、 阿部圭哲、戸田義喜、 平川博秀
白点状眼底の遺伝子異常の解析	157
(弘前大学)	関谷恵悟、中沢 満
(新潟大学)	臼井知聡、谷本直之、 長谷川茂、阿部春樹
不全型先天停止性夜盲7家系9症例のCACNA1F遺伝子異常と臨床像	162
(名古屋大学)	中村 誠、伊藤 正、 寺崎浩子、三宅養三
CRX遺伝子異常による網膜ジストロフィー3家系の臨床像	167
(名古屋大学)	伊藤 正、中村 誠、 鈴木 聡、寺崎浩子、 三宅養三
RP2遺伝子異常のX染色体伴性遺伝網膜色素変性症の2家系	172
(慶応義塾大学)	佐賀正道、真島行彦、 小口芳久
日本人常染色体優性網膜色素変性の新規原因遺伝子の解明	176
(東北大学)	和田裕子、竹下孝之、 佐藤 肇、阿部俊明、 玉井 信

網膜変性ラットに対するニルバジピンの影響	184
(弘前大学)	大黒 浩、丸山幾代、 中沢 満
(札幌医科大学)	前田亜希子、前田忠郎
(横浜市立大学)	出沢真理、澤田 元
癌関連網膜症患者末梢血中に検出されるリカバリン特異的細胞傷害性T細胞の意義	194
(札幌医科大学)	前田亜希子、前田忠郎
(弘前大学)	大黒 浩、丸山幾代、 中沢 満
ホメオボックス遺伝子を用いた網膜由来neural sphereからの視細胞の分化誘導	204
(京都大学)	高橋政代、赤木忠道、 春田雅俊、秋田 穰、 本田孔士
(J S T / T O R E S T)	小坂美津子
(東京大学)	鐘ヶ江裕美、斎藤 泉
組み換えセンダイウイルスベクターを用いたラット網膜への遺伝子導入の検討	207
(九州大学大学院医学研究病理学)	池田康博、米満吉和、 居石克夫
(同 眼 科 学)	池田康博、石橋達朗
(D N A V E C 研 究 所)	福村正之、長谷川護
遺伝子導入を用いた網膜グリア性瘢痕の抑制	209
(九州大学)	久富智朗、坂本泰二、 石橋達朗
ラット虚血再灌流傷害網膜におけるGene Microarray 解析	219
(信州大学)	菊池孝信、黒岩さち子、 臥雲郷子、黒川 徹、 吉村長久
非動脈炎性虚血性視神経症のレボドパ治療の試み—LoVEを用いての評価	221
(済安堂井上眼科病院)	中川道博、田代裕二、 若倉雅登
網膜色素変性患者のアダプチノール内服投与による視機能改善効果	223
(京都大学)	雨宮かおり、高橋政代
LoVE(Low Vision Evaluator)の使用経験	226
(国立身体障害者リハビリテーションセンター)	滝本正子、築島謙次、 李 俊哉、林 弘美、 三輪まり枝、菅野和子、 久保明夫
LoVEを用いた視機能評価経験：網膜色素変性患者と加齢黄班変性患者との比較	230
(九州大学)	坂本泰二、仙波晶子、 多田花代、久富智朗、 石橋達朗
網膜色素変性症の患者における日常活動の難易度とLow Vision Evaluator(LoVE)スコアの関係	232
(東北大学)	川村后幸、和田裕子、 板橋俊隆、中川陽一、 玉井 信
Low Vision Evaluatorの使用経験	235
(名古屋大学)	鈴木 聡、三宅養三

LoVE (Low Vision Evzluator) による網膜色素変性症治療薬 (ヘレニエン) の評価	239
(東 北 大 学)	板橋俊隆, 中川陽一、 和田裕子、佐藤 肇、 川村后幸、玉井 信
時間固定型 Low Vision Evaluator (LoVE) による網膜色素変性患者の視機能評価	243
(東 北 大 学)	中川陽一、板橋俊隆、 和田裕子、佐藤 肇、 川村后幸、吉岡由貴、 館花裕子、玉井 信

研究班構成

玉井 信	班長、研究総括、症例の整理	東北大・眼科	教授
小口 芳久	症例の管理	慶應大・眼科	教授
小椋 祐一郎	症例の管理	名市大・眼科	教授
中澤 満	症例の管理	弘前大・眼科	教授
三宅 養三	症例の管理	名古屋大学・眼科	教授
吉村 長久	症例の管理	信州大・眼科	教授
石橋 達朗	症例の管理	九大・眼科	教授
安達 恵美子	症例の管理	千葉大・眼科	講師
飯島 裕幸	症例の管理	山梨大・眼科	教授
築島 謙次	症例の管理	国立身体障害者・リハビリ	院長
湯沢 美都子	症例の管理	日大駿河台・眼科	助教授
若倉 雅登	症例の管理	北里大・眼科	助教授
阿部 俊明	症例の管理	東北大・眼科	助教授
堀 勝義	放射線療法の基礎的検討	東北大・加齢研究所	助教授
高橋 寛二	症例の管理	関西医大・眼科	講師
高橋 政代	症例の管理	京都大学・眼科	助手
辻 一郎	横断的研究	東北大・公衆衛生	助教授

網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班報告書

班長 玉井 信

(東北大学大学院医学系研究科感覚器病態学眼科学分野)

1. 目標

1. 分子遺伝学的手法による網脈絡膜萎縮、加齢黄斑変性、視神経萎縮の病態解明とその遺伝子治療法開発の可能性の追求。
2. 加齢黄斑変性における脈絡膜新生血管発生の病態解明と放射線照射感受性、サイトカイン療法、遺伝子治療等に対する臨床的、基礎的研究。
3. 視神経萎縮における病態解明と治療法の開発。
4. 網脈絡膜萎縮、加齢黄斑変性に対する細胞移植による治療法の開発。
5. Low Vision Evaluator (LoVE) を用いた、網膜色素変性患者における治療薬の評価の多施設研究。

2. 目標達成度

課題1. 止まるところがないが、十分な成果が上がっていることから研究の目的は十分達成された。分子生物学及び遺伝学的な解析がすすみ新しい原因遺伝子異常の発見、報告がなされた。特に日本人常染色体優性網膜色素変性の新規原因遺伝子、FSCN2遺伝子を世界で初めて発見し、FSCN2遺伝子208delG変異が日本人網膜色素変性の高頻度変異であることを解明したことは、今後治療を考える上でも、重要な発見でもある。加齢黄斑変性においては特に分子遺伝学的な進展はない。

課題2. 重点研究で取り上げられている加齢黄斑変性に対する基礎研究で、サイトカイン療法、金属配位結合を利用したターゲティング療法、実験的な新生血管の放射線感受性に対する基礎研究も進展した。さらに、脈絡膜新生血管に対する経瞳孔的温熱療法(TTT)を開始し、日本人の最適な照射条件の検討をした。

課題3. 視神経萎縮はモデル動物が現在利用できないことは同じ状況であるが、視神経切断後の網膜神経節細胞死のメカニズムがアポトーシスのメカニズムを通して研究が進展し、それを防ぐための研究が進行した。それはカルシウムチャネルブロッカーや

各種の神経栄養因子を用いての研究である。今後は神経細胞死のメカニズムを通して網膜変性症の治療にも役立つものと思われる。

課題4. 実験段階であるが、神経幹細胞の移植実験も確実に行われている。ラットおよびヒト胎児網膜から未分化な神経幹細胞の培養に成功し、さらにホメオボックス遺伝子を導入する事で視細胞のマーカであるオブシン陽性細胞を得ることに成功した。加齢黄斑変性に対する自己虹彩色素上皮移植は臨床例が37例になり、拒絶反応、合併症が認められず良好な結果を得ている。更に視神経移植に関する研究も再生医工学の進歩とともに大きな進展が見られ、ラットにおける実験の段階であるが、視神経軸索切断後の神経節細胞の生存を飛躍的に増加させることが出来たばかりでなく、軸索の伸展も観察され、将来の臨床応用が期待される。さらに人工網膜も視野に入れた研究が展開されその進展を次年度の目標に加えたい。

課題5. 本研究班が対象とする網膜色素変性には日本の保健医療に於いて許可されているいくつかの薬剤がある。しかしこれは日本における特殊事情で諸外国では全く見られない。それは信頼に足る有効性のデータがないことによる。我々はEBMの思想からこれらの薬剤が真に有効なのか否かを明らかにすることが重要であると考え、まず網膜色素変性の視機能を正しく評価する方法の確立を目指した。昨年度の5施設に、今年度から多くの症例を観察し、治療に努力して折られる山梨医科大学飯島教授、国立リハセンター築島謙次部長にも班員として加わっていただき、7施設で我々が「Low Vision Evaluator (LoVE)」と名付けた測定器を用い治療研究を開始した。観察期間がまだ短いものの興味ある結果を得つつある。この研究を続けることにより、近い内に脳循環改善薬として使用されていた「アバン」と同じように正しい評価が出来るものと期待している。なおこの測定器は特許庁でも大きく取り上げられ、現在日本では公開特許公報に掲載され、またアメリカ合衆国特許も申請し、世界の標準機器として低視力の機能評価に用いられるように願っている。

3. 今後期待される展望と次年度発展させたい研究 方向

課題1. 分子生物学、遺伝学的な解析は今後も急速に進展するだろう。その中から、単に遺伝子異常が見つかるのみでなく、もっと根本的な発症のメカニズムで興味ある知見が得られることを期待している。

課題2. 先ずは掲げた二つの治療法の是非について結論を出したい。それは臨床上はじめてのこととして価値あるものであるからである。そのほかに新しい治療法、実験的に試みられているものばかりでなく、世界的にすでに治験が始まっている光線力学療法 (Photodynamic therapy) など手がかたい。

課題3. 視神経萎縮については、視神経そのものではなく、神経節細胞の変性消失については、今後正常眼圧緑内障との関連で研究は活発になることは確実である。球後視神経炎、原因不明の視神経萎縮の原因検索は難しいと考えられる。

課題4. 移植による対象疾患の治療法開発は最も希望の持てるものである。例えば自己虹彩色素上皮移植は世界で我々だけが臨床応用をしており、その結果が注目されている。また視神経移植は現在の生体医工学の急速な進歩から、実験動物ではかなりの成果を上げており、外傷による視神経断裂の症例に対する応用は間近であるように思われる。脳細胞だけでなく網膜や毛様体から得られている幹細胞の臨床応用は視細胞特異遺伝子の導入などにより、視細胞に分化誘導出来る可能性があり、将来性は非常に高い。

課題5. 難病に対する薬効評価は、EBM に基づく正しい医療を行う意味から、また限りある資源を有効利用する意味からも大変重要であると思う。世界的に色素変性症の治療法の開発は急務のことであるが、その有効性の評価法がないところが問題であった。我々の開発した LoVE はその意味で画期的なもので、2000年コロラドで開催された国際網膜色素変性症シンポジウムで講演し、その有効性が高く評価され、このような治療研究における世界の標準機器になることを望んでいる。

10歳代に発症したレーベル遺伝性視神経症の視力回復

Visual recovery in patients with Leber's hereditary optic neuropathy developed in teens

真島行彦、大出尚朗、小口芳久（慶應義塾大学医学部眼科）

Yukihiko Mashima, Hisao Ohde, Yoshihisa Oguchi

(Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine)

【抄録】

10歳代に発症したレーベル病患者の視力回復率と視力回復の特徴を検討した。対象は11778変異をもつレーベル病患者14人で、発症時の平均年齢は平均14.8歳であった。その内、6人に対して、イデベノン、ビタミンB2、ビタミンCの内服投与を行った。14人（28眼）中7人（11眼）において両眼または片眼の視力が0.3以上に回復した。7人中5人は内服治療が行われた。視力回復例では、ハンフリー視野検査にて中心暗点内の極一部に感度の良い領域が出現（fenestrated central scotoma）していた。また、11眼中10眼において、感度の良い領域は中心視野の鼻側であった。SLO microperimetryにて、中心部は黄斑-乳頭線維領域で絶対暗点が存在し、鼻側で感度の良好な部位が存在した。また、固視点は11眼中9眼は傍中心固視であった。レーベル病の障害の主体は黄斑乳頭線維であり、非可逆性と、非黄斑乳頭線維の機能回復により視力回復が起こると考えられた。

Visual recovery and its characteristics were investigated in patients with Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) developed in teens. Fourteen patients who had the 11778 mutation were included in this study. The averaged age of onset of the disease was 14.8 years. Six of 14 patients were treated with idebenone and vitamins B2 and C. Seven of the 14 LHON patients (11 of 28 eyes) showed a visual recovery between 0.3 and 1.0, and fenestrated central scotomas by the Humphrey 10-2 threshold. Five of the 7 patients were treated with medicines. The nasal side of the central visual fields showed a greater sensitivity than the temporal side in 10 of the 11 eyes. Insensitive spots to 0 dB were detected just in the center of fixation point, and sensitive spots were in the nasal side of the central fixation point by SLO microperimetry. Nine of 11 eyes showed paracentral fixation during perimetry. Nerve fiber bundles other than the papillomacular bundles may have a greater potential to recover function in patients with LHON.

キーワード：レーベル遺伝性視神経症、中心暗点、視力回復、イデベノン、11778変異

Key words: Leber's hereditary neuropathy, fenestrated central scotoma, visual recovery, idebenone, 11778 mutation

緒言

レーベル遺伝性視神経症（レーベル病）は、若年男性に急性または亜急性に両眼性に発症し、1年以内に高度の視神経萎縮をきたし、多くの症例で中心暗点のため視力が0.1以下になる予後不良の疾患である。ほとんどのレーベル病患者はミトコンドリアDNAの3460変異、11778変異、または14484変異のいずれかを持つが、これまで11778変異の視力回復例は10%以下と報告されている。以前に我々は、レーベル病患者に対する薬物治療の検討で、自然回復の早さを促進するのではないかと結論したが、1) 今回は、10歳代に発症したレーベル病患者の視力回復に関して薬物治療の有効性と、レーベル病の視力改善過程を検討した。

方法

対象は慶應義塾大学眼科通院中で、10歳代に発症したレーベル病患者の内11778変異を持つ14人である。男性13人、女性1人で、発症時年齢は10歳から19歳で、平均14.8歳であった。その内、6人に対して、イデベノン、ビタミンB2、ビタミンCの内服投与を行った。視力が0.3以上に回復した症例に関して、視機能評価を、視力、ハンフリー視野検査（10-2）、SLO microperimetryにて行った。

結果

レーベル病患者14人（28眼）中7人（11眼）において両眼または片眼の視力が0.3以上に回復した。7人中5人は内服治療が行われた。7人中4人において両眼の視力が0.8以上に回復したが、その内3人は内服治療が行われた。視力回復例（7人）の発症

時平均年齢は14.6歳、非回復例(7人)の発症時平均年齢は15.0歳で、両群に有意の差はみられなかった。

レーベル病は中心暗点を生じるが、視力回復例では、視力回復過程でハンフリー視野検査にて中心暗点内の極一部に感度の良い領域が出現(いわゆるfenestrated central scotoma)していた(図1)。ハンフリー視野検査の30-2プログラムでは検出できない症例も10-2プログラムでは検出可能であった。その場合、11眼中10眼において、感度の良い領域は中心視野の鼻側であった。SLO microperimetryにて、中心部は黄斑-乳頭線維領域で絶対暗点が存在し、鼻側で感度の良好な部位が存在した。また、固視点は11眼中9眼は傍中心固視であった(図2)。

考察

今回検討した10歳代に発症した11778変異をもつレーベル病患者の視力回復は50%の患者にみられ、以前に我々が報告した11778変異をもつ日本人レーベル病患者の7%(9/124眼)²⁾に比べ、かなり良好であった。その内80%の患者に薬物治療が行われた。明らかに自然回復例よりも多いので、その有効性が期待できるが、その有効性を確認するには今後多数例での検討が必要であろう。11778変異では酵素複合体Iの活性はそれほど低下していないが、CoQ(ユビキノン)との結合能が低下しているとされている。従って、電子伝達体の1つである補酵素CoQのうち、CoQ10またはその誘導体のイデベノンなどのアナログの大量投与は意義があると思われる。³⁾イデベノンは分子量が小さく、動物実験では脳、細胞内への移行が良い。しかし、現在ではイデベノンは販売中止となり、本邦での入手は困難な状況である。特に10歳代で発症したレーベル病患者を対象に、イデベノンによるその有効性評価の必要性を、厚生省に働きかけるべきと考える。現在、イタリアとアルゼンチンではイデベノンは入手可能である。

今回の視力回復パターンをみると、中心暗点内で、中心部の鼻側に感度の良い領域が出現し、それが視力回復につながっていた。従って、レーベル病の障害の主体は黄斑乳頭線維であり、これは非可逆性であるが、非黄斑乳頭線維の機能回復により視力回復が起こると考えられた。レーベル病の視神経線維の障害はアポトーシスの進行によると考えられているが、⁴⁾今後の治療計画としては、いかにして非黄斑乳頭線維のアポトーシスの進行を止め、機能を維持するかと考えられる。

文献

1) Mashima Y, Kigawasa K, Wakakura M,

Oguchi Y. Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? J Neuroophthalmol 20:166-170, 2000.

2) Mashima Y, Yamada K, Wakakura M, Kigasawa K, Kudoh J, Shimizu N, Oguchi Y. Spectrum of pathologic mitochondrial DNA mutation and clinical features in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy. Curr Eye Res 16:403-408, 1998.

3) Cortelli P et al. Clinical and brain bioenergetics improvement with idebenone in a patient with Leber's hereditary optic neuropathy: a clinical and 31P-MRS study. J Neurol Sci 148:25-31, 1997.

4) Howell N. Leber hereditary optic neuropathy: respiratory chain dysfunction and degeneration of the optic nerve. Vis Res 38:1495-504, 1998.

Humphrey 30-2 threshold test

Humphrey 10-2 threshold test

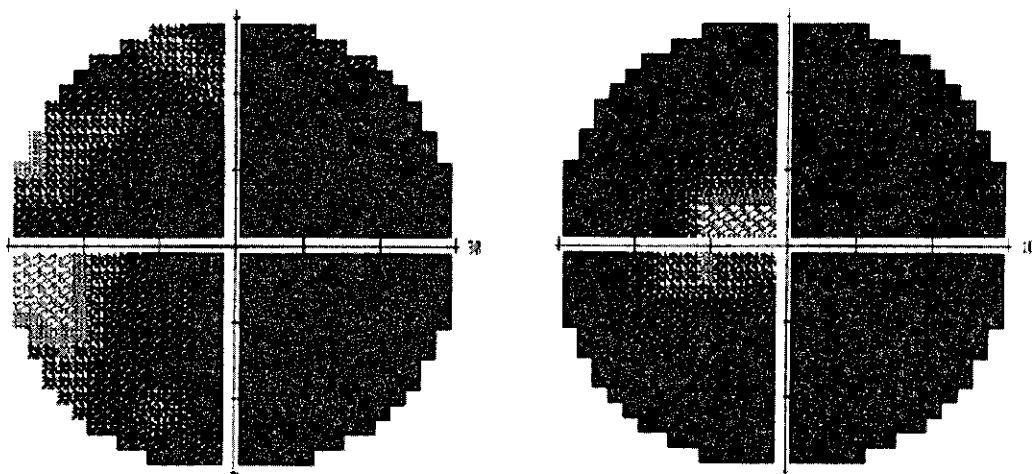


図1. ハンプリー視野検査

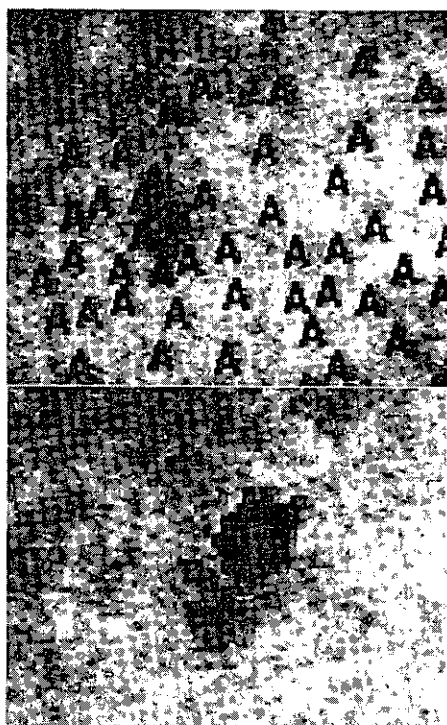


図2. 上：SLOmicroperimetry, 下：固視点

レーベル病にみられた緑内障様視神経乳頭陥凹の正常眼圧緑内障との比較

Glaucomatous-like cupping in Leber's hereditary optic neuropathy compared with normal tension

谷野富彦、真島行彦、大竹雄一郎、木村 至、小口芳久（慶應義塾大学医学部眼科）

Tomihiko Tanino, Yukihiko Mashima, Yuichirou Ohtake, Itaru Kimura, Yoshihisa Oguchi
(Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine)

【抄録】

レーベル病は緑内障様の視神経陥凹を来すことが報告されている。今回、レーベル病患者15名、正常眼圧緑内障患者(NTG)15名、および正常人15名において、視神経乳頭陥凹異常の頻度およびその形態変化をハイデルベルグレチナトモグラフィを用いて12種類のパラメーターを定量的に解析した。正常人とレーベル病との比較では、mean cup depthとmaximum cup depth以外のパラメーターに有意差がみられた。レーベル病とNTGでは、mean cup depthとmaximum cup depthはNTGで有意に大きく、一方、mean RNFL thicknessはレーベル病で有意に薄かった。その他の9種類のパラメーターに有意差はなかった。緑内障判定プログラムでは、レーベル病では73.3% (22/30眼)が緑内障と診断し、NTGでは83.3% (25/30眼)が緑内障と診断された。本装置では緑内障性視神経乳頭陥凹と緑内障様視神経乳頭陥凹の区別は困難であった。レーベル病では高頻度で緑内障様視神経陥凹がみられたが、神経線維層の消失以外にも陥凹を来しやすい因子の存在が考えられた。

To evaluate frequency of abnormal optic disc cupping in 15 patients with Leber's hereditary optic neuropathy (LHON). Their quantitative morphological variables of optic discs were compared with those of 15 normal tension glaucoma (NTG) and 15 normal subjects by Heidelberg retina tomograph (HRT). In 10 of 12 parameters, except mean and maximum cup depth, each mean value showed significant differences between normal and LHON groups. In 9 of 12 parameters, except mean cup depth, maximum cup depth, and mean RNFL thickness, each mean value did not show significant differences between LHON and NTG groups. NTG group showed significantly larger two parameters of mean and maximum cup depth than LHON group. LHON group showed a significantly worse parameter of mean RNFL thickness than NTG group. The classification program suggested that 73.3% (22/30 eyes) of LHON patients to be glaucoma, and 83.3% (25/30 eyes) of NTG patients to be glaucoma. The morphology of the optic disc in the atrophic stage of LHON exhibits cupping similar to glaucoma. The diagnostic capability of a glaucoma diagnostic software is ineffective for differing glaucomatous and glaucomatous-like cupping

キーワード：レーベル遺伝性視神経症、緑内障様視神経乳頭陥凹、11778変異、正常眼圧緑内障、緑内障判定プログラム
Key words: Leber's hereditary neuropathy, glaucomatous-like cupping, 11778 mutation, normal tension glaucoma, glaucoma diagnostic software

緒言

レーベル病は発症後1年以内に視神経萎縮に至る難治性の視神経疾患であるが、これまでに視神経乳頭陥凹を呈することが報告されている。1、2、3)今回、正常眼圧緑内障(NTG)とレーベル病の視神経乳頭をHeidelberg retina tomograph(HRT)を用いてを比較した。

対象および方法

レーベル病は、11778変異を持つ萎縮期の患者15名30眼で平均年齢は26.2歳であった。NTGは(24時間眼圧検査にて21mmHgを超えない)30歳代の15名30眼とし、平均年齢は36.0歳であった。正常

人15名30眼を対照とし、平均年齢は25.5歳であった。HRTを用いて視神経乳頭計測を3回行い、12種類のトポグラフィック・パラメーター(disc area, cup area, cup-disc area ratio, rim area, cup volume, rim volume, mean cup depth, maximum cup depth, cup shape measure, height variation contour, mean RNFL thickness, and RNFL cross-sectional area)を正常眼とレーベル病間およびレーベル病と正常眼圧緑内障間で統計学的に比較した(Mann-Whitney test)。更に、緑内障判定プログラムを用いて、レーベル病眼および正常眼圧緑内障眼において、緑内障と診断する判定率を調べた。

結果

レーベル病と正常の両群で、mean cup depthと maximum cup depth以外の10種類のパラメーター (disc area, cup area, cup-disc area ratio, rim area, cup volume, rim volume, cup shape measure, height variation contour, mean RNFL thickness, and RNFL cross-sectional area) にて有意の差がみられた。disc areaはレーベル病で有意に大きかった。

レーベル病と正常眼圧緑内障の両群では、mean cup depth, maximum cup depth, mean RNFL thickness以外の9種類のパラメーター (disc area, cup area, cup-disc area ratio, rim area, cup volume, rim volume, cup shape measure, height variation contour, and RNFL cross-sectional area) においては有意の差はみられなかった。mean cup depthと maximum cup depthは正常眼圧緑内障において有意に変化が強く、一方、mean RNFL thicknessはレーベル病において有意に変化が強かった。

緑内障判定プログラムにて、レーベル病では30眼中22眼(73.3%)、正常眼圧緑内障では30眼中25眼(83.3%)が緑内障と判定された。図1は緑内障判定プログラムにて最も数値が大きかったそれぞれの症例のHRT解析写真である。下段のNTGの方が陥凹が深い。

考案

これまでレーベル病の萎縮期において、緑内障様の視神経乳頭陥凹の報告がいくつか散見されるが、1、2、3)今回HRTを用いて定量的に視神経乳頭の形態を解析した。レーベル病においても緑内障様の視神経乳頭の陥凹が認められたが、レーベル病は広範囲の視神経線維の萎縮により視神経乳頭陥凹が生じるが、正常眼圧緑内障の方がより局所の変化が強く、陥凹は深い。緑内障判定プログラムにて、レーベル病多くが緑内障と判定された。このプログラムは3つのパラメーター、すなわちrim volume, cup shape measureおよび height variation contourから計算されるが、これらのパラメーターはレーベル病と正常眼圧緑内障の両群で有意差がみられなかったため、このような結果になったと思われる。緑内障判定プログラムは正常眼と緑内障初期眼を区別する目的で作成されたものであるが、感度は74%から87%、特異度は83%から88%と報告されている。4、5)。従って、このプログラムは緑内障様の視野欠損を来さない視神経乳頭陥凹との鑑別には有用でないことが判明した。今回の検討では、レーベル病と正常眼圧緑内障にみられた視神経陥凹の形態の差はmean cup depthと maximum cup depthにのみ観

察されたことから、緑内障による視神経陥凹はより深い陥凹を生じており、篩状板における脆弱性が関係している。一方、レーベル病でも高頻度で緑内障様の視神経陥凹がみられたが、この原因として、正常眼よりも視神経の大きさが大きかったことから生理的陥凹が大きい可能性がある。また、視神経乳頭におけるアストログリアが視神経障害時における再構築に関与しているが、レーベル病ではアストログリアにも11778変異が存在していることが考えられ、一般の視神経萎縮よりも視神経陥凹を生じ易いものが考えられる。

文献

- 1) Trobe JD, et al. Differential diagnosis by fundus observation alone. Arch Ophthalmol 1980;98:1040-1045.
- 2) Ortiz RG, et al. Optic disk cupping and electrocardiographic abnormalities in an American pedigree with Leber's hereditary optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1992;113: 561-566.
- 3) Weiner NC, et al. Atypical Leber's hereditary optic neuropathy with molecular confirmation. Arch Neurol 1993;50:470-473.
- 4) Mikelberg FS, et al. Ability of the Heidelberg Retina Tomograph to detect early glaucomatous visual field loss. J Glaucoma 1995;4:242-247.
- 5) Iester M, et al. The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg Retina Tomograph. Ophthalmology 1997;104: 545-548.

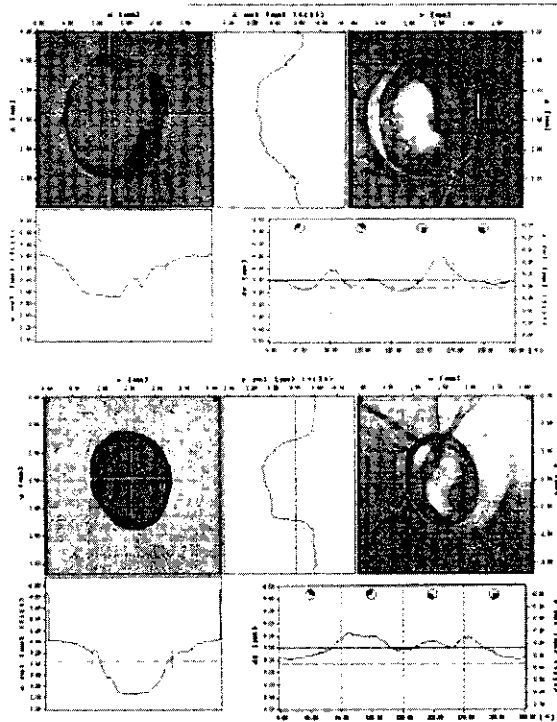


図1 ハイデルベルグレチナトモグラフによる視神経乳頭解析
 上段：レーベル病、下段：正常眼圧緑内障

Troxler現象を利用した視神経機能評価

TROXLER EFFECT OF FLICKER STIMULI IN EVALUATION OF OPTIC NERVE FUNCTION

山本英津子 堀尾直市 寺崎浩子 三宅養三 (名古屋大)

Etsuko Yamamoto, Naoichi Horio, Hiroko Terasaki, Yozo Miyake

(Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine)

【抄録】

目的：固視を一定にして周辺視野上の同一位置に小光点を提示されるとその像はやがて認識できなくなる (Troxler現象)。この現象は、全視野に対する周期性刺激によってもおきることや、神経節細胞から外側膝状体に起源があることが報告されているが、臨床的にはほとんど応用されていない。この現象を利用して視神経の機能評価が可能であるかを高頻度フリッカー刺激を用いて検討した。対象：正常者12例12眼、視神経疾患13症例13眼 (視神経炎；ON 5眼、優性遺伝性視神経萎縮；DOA5眼、レーベル遺伝性視神経症；LHON1眼、虚血性視神経症；AION2眼)。方法：赤色のLED内蔵コンタクトレンズを使用し、30Hzフリッカー刺激を継続的に与え、点滅が認識できなくなるまでの時間 (Fading time; FT) を測定した。また視神経疾患症例で、視力、中心フリッカー値 (CFF)、静的量的視野(Humphrey中心30-2)も測定し、比較検討を行った。結果：正常眼では全例で50秒間刺激を与え続けても完全には点滅は消失しなかった。視神経疾患13眼のうちON4眼、LHON1眼、AION2眼で50秒以内に点滅が消失し、FTの平均 ± 標準偏差は18.98 ± 11.16秒であった。(Group A) 一方、ON1眼、DOA5眼では正常者と同様に50秒間で完全に点滅が消失することはなかった。(Group B) Group AとGroup Bの2群間で、視力及びCFFに有意差を認めなかったが、中心窩及び中心30度以内の平均網膜感度がGroup Aで有意に低下していた。結論：本検査は、CFFと異なる視神経機能評価法であり、静的量的視野を反映していることが示唆された。また、視神経疾患の障害部位の局在や機能障害の程度を反映する可能性も示唆された。

Purpose. With strict fixation, the eye quickly adapts to moving periodic stimuli presented to the peripheral retina (Troxler effect). We investigated its clinical application using full-field 30 Hz flicker stimuli. Methods. We evaluated 12 eyes of normal subjects and 13 eyes with optic nerve diseases (5 eyes of optic neuritis, 5 eyes of autosomal-dominant hereditary optic atrophy, 1 eyes of Leber's hereditary optic neuropathy; LHON, 2 eye of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy; NAION). We continuously presented 30 Hz flicker stimuli using a special contact lens with a built-in LED light source, and measured the time of fusion of the entire visual field (fading time; FT). We also measured critical flicker frequency (CFF) and performed the full-threshold test of the central 30 degree by Humphrey field analyzer. Results. All eyes of normal subjects were reported as feeling the flicker fade from the nasal to the temporal visual fields, although not completely fading in 50 seconds. FT were within 50 seconds in 4 eyes with optic neuritis, 1 eye with LHON, and 2 eyes with NAION (Group A) Conversely, 5 eyes with optic atrophy and one eye with optic neuritis were reported as same as normal subjects (Group B). The mean and standard deviation of FT were 18.98 ± 11.16 sec in Group A. There was a significant difference in the full-threshold test of the central 30 degree between Group A and Group B ($p < 0.05$) whereas significant difference was not found in CFF between Group A and B by Mann-Whitney's U test. Conclusions. The Troxler effect of full-field flicker stimuli can be a different indicator from CFF for detecting abnormality of optic nerve function. Although these results need to be verified using more reliable equipment, the Troxler effect of full-field flicker stimuli seems useful in evaluation of different aspects of visual function, suggesting a possibility for its clinical application.

キーワード： Troxler現象、視神経疾患、中心フリッカー融合頻度 (CFF)

目的

固視を一定にして周辺視野上の同一位置に小光点を提示されるとその像はやがて認識できなくなる。一旦消えた像は、瞬目や眼球運動によって瞬時に再現される。この現象は1804年にTroxlerによって発

表され、Troxler現象と呼ばれている¹。この現象は、全視野に対する周期性刺激によってもおきることや²⁻⁴、神経節細胞から外側膝状体に起源があることが報告されているが^{5, 6}、臨床的にはほとんど応用されていない。この現象を利用して視神経の機能評価

が可能であるかを高頻度フリッカー刺激を用いて検討した。

対象

正常者12例12眼、視神経疾患13症例13眼（視神経炎5眼、常染色体優性遺伝性視神経萎縮5眼、レーベル遺伝性視神経症1眼、前部虚血性視神経症2眼）。

方法

赤色のLED内蔵コンタクトレンズ7を散瞳下の被検者に装着して、周波数30Hz、輝度114cd/m²でフリッカー刺激を継続的に与え、点滅が認識できなくなるまでの時間（Fading time; FT）を測定した。FTの測定は3回行ない、その平均をFTの値とした。また視神経疾患症例で、視力、中心フリッカー値（CFF）、静的量的視野（Humphrey中心30-2）も測定し、比較検討を行った。統計学的解析は、50秒未満に点滅を認識できなくなった例をGroup A、50秒以上経っても点滅が認識できる例をGroup Bとし、2群間の視力、CFF、中心窩及びHumphrey中心30-2プログラム76点の平均網膜感度を比較した。視力はlog-MAR視力に変換し、統計学的検討にはMann-WhitneyのU検定を用いた。

結果

正常眼では全例で50秒間刺激を与え続けても完全には点滅は消失しなかった。正常者では、フリッカーは初期には全体で見えやがて鼻側から消えたが、50秒以上たっても完全には消失しなかった。また、意識的に眼球を動かすとフリッカーの像は瞬時に再現された。このことから、本検査がTroxler現象に基づいていることが確認された。視神経疾患13眼のうち視神経炎4眼、レーベル遺伝性視神経症1眼、前部虚血視神経症2眼で50秒以内に点滅が認識できなくなり（Group A）、FTの平均 ± 標準偏差は18.98 ± 11.16秒であった。一方、視神経炎1眼、常染色体優性遺伝性視神経萎縮5眼では50秒たっても点滅を認識した（Group B）。Group AとGroup Bの2群間で、視力及びCFFに有意差を認めなかったが、中心窩網膜感度、平均網膜感度がGroup Aで有意に低下していた。（ $p < 0.05$ ）

結論

本検査は、CFFと異なる視神経機能評価法であり、静的量的視野を反映していることが示唆された。また、視神経疾患の中で視神経炎や前部虚血視神経症ではFTが異常となり、常染色体優性遺伝性視神経萎縮ではFTが正常と同じであったことから、本検査は視神経疾患の障害部位の局在や機能障害の程度を反映する可能性も示唆された。

参考文献

1. Troxler D. Uber das Verschwindern gegebener Gegenstande innerhalb unsers Gesichtskreises. Ophthal Bibliothek 1804;2:51-3.
2. Clarke FJJ. A study of Troxler's effect. Optica Acta 1960;7:219-36.
3. Hunzelmann N, Spillmann L. Movement adaptation in the peripheral retina. Vision Res 1984;24:1765-9.
4. Spillmann L, Neumeier C, Hunzelmann N. Adaptation an ruhende, bewegte und flimmernde Reize. Klin Monatsbl Augenhkde Beiheft Suppl. 1984;98:68-78.
5. Kotulak JC, Schor CM. The accommodative response to subthreshold blur and to perceptual fading during the Troxler phenomenon. Perception 1986;15:7-15.
6. Clarke FJJ. Visual recovery following local adaptation of pereipheral retina. Optica Acta 1961;8:121-35.
7. Tahara K, Matsuura T, Otori T. Diagnostic evaluation of diabetic retinopathy by 30-Hz flicker erectroretinography. Jpn J Ophthalmol 1993;37:204-10.

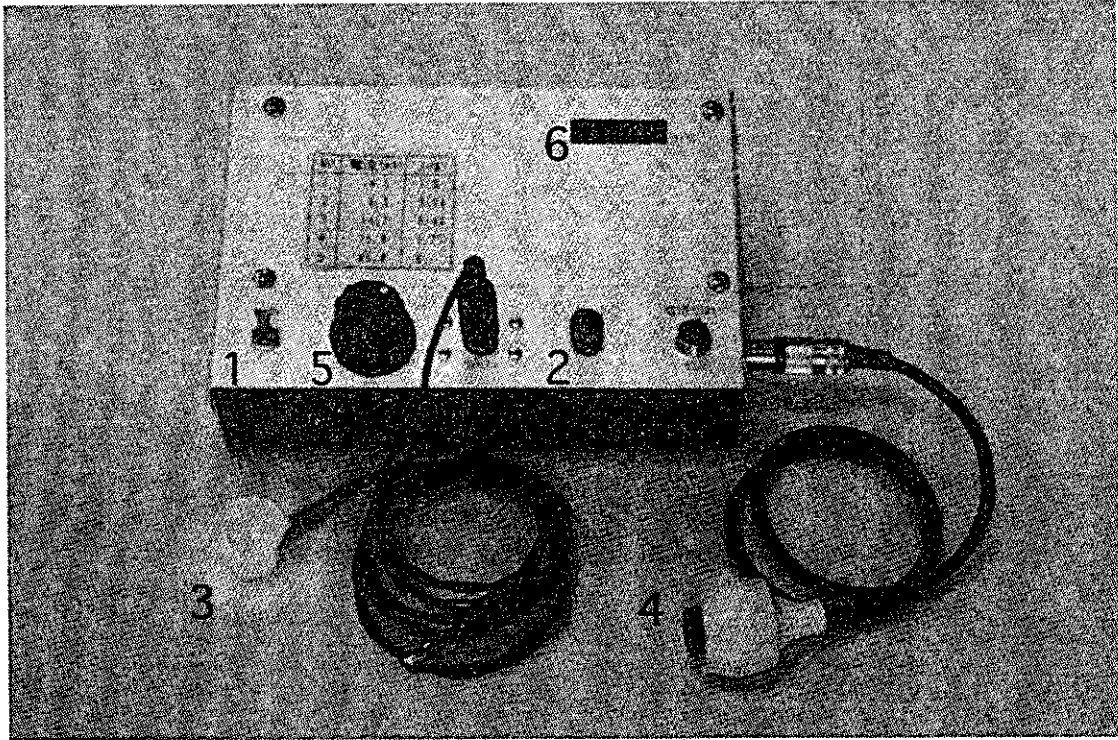


図1. 装置：1. 電源 2. フリッカー刺激開始ボタン 3. 赤色LED内臓コンタクトレンズ 4. ストップボタン；被検者が点滅を確認しなくなった時点で押す。5. 刺激強度調節ダイヤル：114,232,420,746,1180cd/m² 6.FT表示

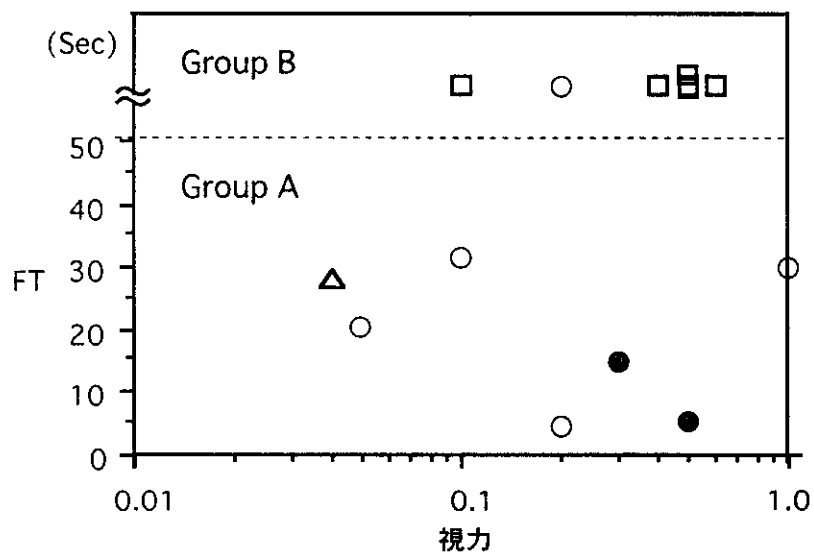


図2. 視力とFT (○：視神経炎 ●：前部虚血性視神経症 □：常染色体優性遺伝性視神経萎縮 △：レーベル遺伝性視神経症)：Group A とGroup B で視力に有意な差はなかった。

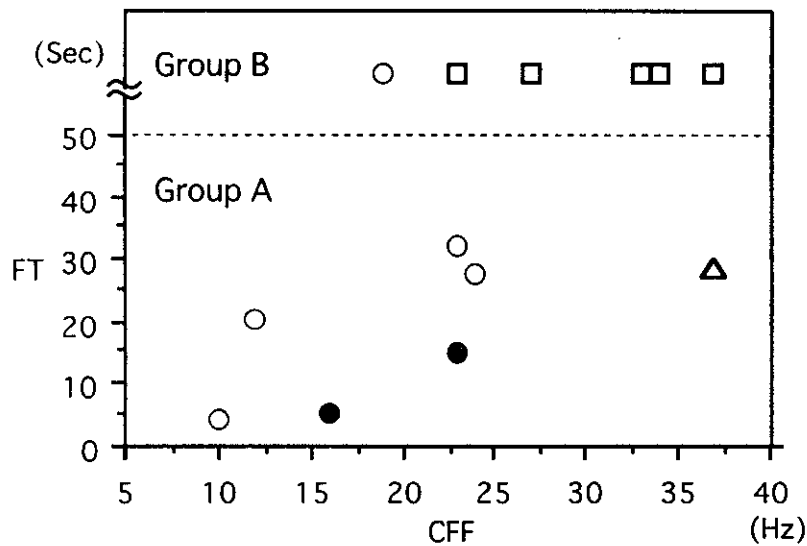


図3. CFFとFT (○: 視神経炎 ●: 前部虚血性視神経症 □: 常染色体優性遺伝性視神経萎縮 △: レーベル遺伝性視神経症) : Group A とGroup B でCFFに有意な差はなかった。

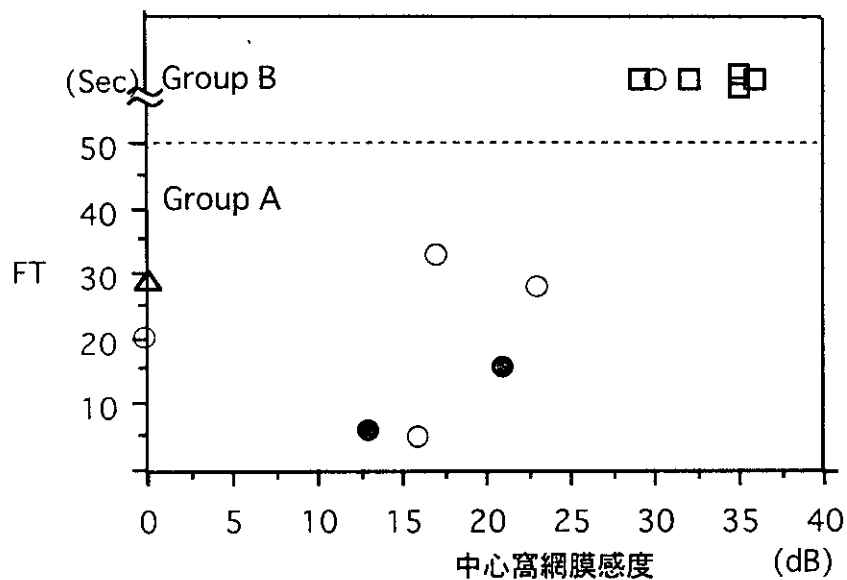


図4. 中心窩網膜感度とFT (○: 視神経炎 ●: 前部虚血性視神経症 □: 常染色体優性遺伝性視神経萎縮 △: レーベル遺伝性視神経症) : Group A は Group B に比し中心窩網膜感度が有意に低値を示した。

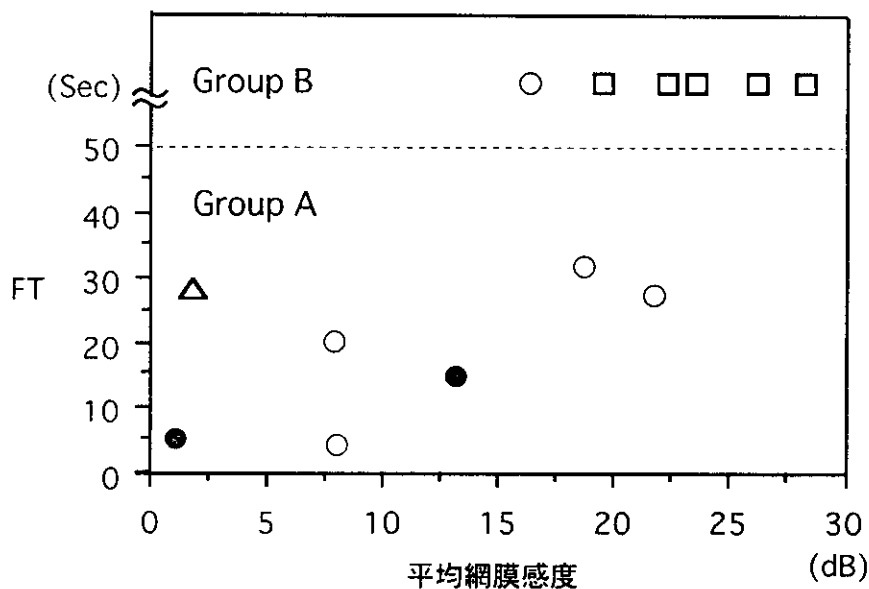


図5. 30度以内の平均網膜感度とFT (○: 視神経炎 ●: 前部虚血性視神経症 □: 常染色体優性遺伝性視神経萎縮 △: レーベル遺伝性視神経症) : Group A は Group B に比し30度以内の平均網膜感度が有意に低値を示した。

L-Dopaの網膜細胞障害および保護に関する研究

Neurotoxicity and neuroprotection of L-dopa in cultured retinal cells

若倉雅登 (北里大) 共同研究者 真下紀美代 (北里大)

Masato Wakakura and Kimiyo Mashimo,

Department of Ophthalmology, Kitasato University School of Medicine

【抄録】

ドパミンの前駆体で神経系に対し種々の作用のあるL-dopaが、網膜ニューロンにどのような影響を与えるかを調べた。L-dopaの各濃度を、家兎ミュラー細胞と幼若ラット網膜ニューロンの混合培養に与え、24時間後に固定しTUNEL染色を行った。またNMDA (N-methyl-D-aspartate)またはAMPA (L- α -anino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepronnate) のいずれかでアポトーシスを誘発した培養ニューロンに対し、L-dopaの前投与が影響を与えるかも同様の方法で調べた。その結果、L-dopaの100 μ Mでは有意にTUNEL陽性細胞が増大した。L-dopaの1 μ Mおよび10nM前投与後のNMDA/AMPA暴露ニューロンでは濃度依存性にTUNEL陽性率が減少し、NMDA暴露ニューロンは1 μ Mと10nMのいずれも、またAMPA暴露細胞では、10nMで対照に比し有意差が見られた(すべて $p < 0.001$)。以上から、L-dopaは高濃度では培養網膜ニューロンに対し細胞傷害性に、低濃度ではNMDA/AMPA暴露ニューロンに対し保護的に作用することがわかった。

L-dopa is a precursor of dopamine having variety of effects on neuronal system in in vivo and in vitro. We investigated the effects of it on cultured retinal neurons. TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL) method was used to detect apoptotic neurons from neonatal rat retina cultured with Muller cell from adult rabbit retina 24 hours following addition of various concentrations of L-dopa (10nM-100 μ M). Similarly, TUNEL positive cells were counted to detect NMDA (N-methyl-D-aspartate) or AMPA (L- α -anino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepronnate)-induced apoptosis with or without prior treatment with L-dopa. TUNEL positive cells increased significantly by treatment with L-dopa at 100 μ M. Prior treatment of L-dopa at 1 μ M or 10nM suppressed significantly NMDA-induced neuronal apoptosis and that at 10 nM, AMPA-induced apoptosis when compared to controls without L-dopa treatment ($p < 0.001$). These findings indicates that high dose of L-dopa was neurotoxic, while low dose of L-dopa was neuroprotective for cultured retinal neurons insulted with NMDA/AMPA.

キーワード: L-dopa, retinal neurons, glutamate agonist, NMDA, AMPA, neurotoxicity, neuroprotection, TUNEL method.

緒言

L-Dopaはアルツハイマー病治療薬として知られるドパミンの前駆体である。近年弱視や虚血性視神経症など視覚障害の治療に応用する報告が見られる(1-3)。ところが、本薬物はin vitroの実験では、NO源となり、これによる神経毒性を示すことが報告されており(4,5)、アルツハイマー病など神経系慢性疾患の治療上問題視されている。虚血性視神経症では両眼に発症する例も少なくなく(6)、その予防を行うことは、失明予防の観点から重要である。本薬物が網膜ニューロンやグリアに及ぼす影響を与え、さらに毒性アミノ酸由来の網膜細胞死に対しての本薬物の前投与が意味があるかを明らかにする目的で、培養網膜細胞を用いた研究を行った。

方法

家兎網膜から既報の方法でミュラー細胞培養を作成し、ニューロンは生後1-4日の幼若ラット網膜から得て、混合培養した(7)。これらの細胞にL-Dopaを100 μ M、1 μ Mおよび10nMの濃度を1時間作用させた。その後24時間新鮮培養液内で培養したニューロンにつき、後述のように細胞死を検出した。また、L-dopa投与後、神経毒性アミノ酸であるN-methyl-D-aspartate (NMDA, 2mM) またはL- α -anino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepronnate (AMPA, 5mM) に1時間暴露させ、その後24時間新鮮培養液内で静置した細胞のニューロンの細胞死の検出を行った。細胞死検出は断片化したDNA末端を組織化学的に検出するTdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL) 変法によった。