

## 人眼 ERP (Early Receptor Potential) の臨床的研究

第17報 2色型色覚異常者における色光刺激 ERP 所見

高知医科大学眼科学教室 (主任 玉井嗣彦教授)

玉井 嗣彦・北川 康介・割石 三郎・竹村 恵  
高橋 徹・渡辺 牧夫・小椋 千歌

### Studies on the early receptor potential in the human eye XVII. Spectrally selective flash ERP in dichromats

Akihiko TAMAI, Kosuke KITAGAWA, Saburo WARIISHI,  
Megumi TAKEMURA, Toru TAKAHASHI, Makio WATANABE  
and Chika OGURA

*Department of Ophthalmology, Kochi Medical School  
Nankoku 781-51, Japan*

#### ABSTRACT

The human spectrally selective flash early receptor potential (ERP) is generated in the outer segments of the red-, green- and blue-sensitive cones and is closely coupled with the respective visual pigments —erythrolabe, chlorolabe and cyanolabe under the experimental conditions hereinafter. The spectrally selective flash ERP was studied in 12 dichromats : 6 protanopes (12 eyes) and 6 deuteranopes (12 eyes). Color filters used were (1) a red Kodak Wratten filter No. 23A (transmission of wavelengths above 570 nm) for the red flash ERP; (2) a green Wratten filter No. 57 (transmission from 460 to 620 nm with maximum at 530 nm) for the green flash ERP; and (3) a blue Wratten filter No. 47 (transmission from 380 to 520 nm with peak at 440 nm) for the blue flash ERP. The ERP amplitude was measured from the peak of the initial cornea-positive phase ( $R_1$ ) to the peak of the later cornea-negative phase ( $R_2$ ).

Mean amplitudes of the red flash ERP and green flash ERP were highly significantly decreased in the protanopes ( $p < 0.001$ ) and deuteranopes ( $p < 0.01$ ) as compared with the corresponding data in 10 normal subjects (20 eyes). The mean amplitude of the blue flash ERP was significantly lower than normal ( $p < 0.001$ ) in the deuteranopes.

The mean ratio of the blue flash ERP amplitude to the red flash ERP amplitude showed a highly significant increase in the protanopes ( $p < 0.001$ ) and a highly significant decrease in the deuteranopes ( $p < 0.001$ ) compared with the mean ratio in the normal subjects, indicating a new, useful index for the objective clinical detection of congenital red-green color defects.

(Accepted on October 3, 1986)

色覚異常のメカニズムは複雑であるが、2色型色覚異常者においては、3種の錐体感光色素のうち第1色覚異常 protan では red-sensitive cone (以下 red cone) 外節中の red-sensitive pigment である erythrolabe, 第2色覚異常 deutan では green sensitive cone (以下 green cone) 外節中の green-sensitive pigment である chlorolabe, 第3色覚異常 tritan では blue-sensitive cone (以下 blue cone) 外節中の blue-sensitive pigment である cyanolabe がそれぞれ減少ないし欠如 (tritan においてはなお疑問点が多いが) している可能性が指摘されている<sup>13)~7)</sup>。したがって、色覚の input 機構にあずかる視細胞レベルにおいて、とくに外節内錐体感光色素の量的、質的異常のもたらす影響は大きいものといえる。

今回、第1色盲 protanopia, 第2色盲 deuteranopia を対象に、下記実験条件下では錐体細胞外節由来の色光刺激 ERP (spectrally selective flash early receptor potential)<sup>8)9)</sup>測定を手段として錐体感光色素の動態を検索し、若干の知見を得たので報告する。

## 実験方法

### 1. ERP 記録装置ならびに方法

既報<sup>8)9)</sup>のごとく、増幅器には日本光電工業社製の生体電気用増幅器 (S-1516) を時定数 0.01 sec, high cut 10 kHz で使用した。記録と観察には同社製データ処理アドスコープ II (ATAC-350) ブラウン管モニターおよび X-Y レコーダー用インターフェイス (ZC-131M) を介して、理化電気工業社製の X-Y レコーダー (RW-101S) を用いた。モニター部の波形は、随時浅沼製作所製の King Oscillopolaphy (5R32) 付属の King CRT Camera (M750) により撮影を行った。

閃電極には半田屋製の ERG 用 Riggs 型角膜白金電極を用い、緩衝液には生理的食塩水を用いた。なお、閃電極の装着にさきだち、0.5% トロピカミドおよび 0.5% 塩酸フェニレフリン (ミドリン P<sup>®</sup>) で散瞳、0.4% オキシプロカイン (ベノキシール<sup>®</sup>) にて表面麻酔が施行された。不閃電極、接地電極には日本光電製の脳波用銀盤電極を用い、前者は眉間部に、後者は耳朶に電極糊を介してセットした。

光刺激装置には同社製の ERP 用光刺激装置 (AAA-36113)、ならびに牛尾電気 (東京ゼノン) に特別注文して作成させた xenon 放電管を内蔵する発光部装置 (1号試作品)<sup>8)9)</sup>を用いた。本体は、射出光部を除い

てパーマロイ板 (厚さ約 2 mm) で全面を被い電磁誘導に起因すると思われる stimulus artifact<sup>9)</sup>の除去に努めた。

放電エネルギーは 80 ジュールであったが、400  $\mu$ F のコンデンサーを xenon 放電管に近接してセットすることにより回路の抵抗による瞬時の大電流の減衰を最小限におさえることができ、コンデンサー端子電圧は 630 V で、閃光時間 (1/3 光出力 (h)) で約 0.18 msec (発光時間約 0.7 msec), 閃光ピーク時間 90  $\mu$ sec, xenon 放電管より 27 cm の距離にての photodiode (Sharp SBC-541) を用いての測定で、ピーク時の照度 511200 kLx の効率のよい放電<sup>9)</sup>を得た。

色光刺激 ERP は、Zanen と Debecker<sup>14)</sup>の方法にならい、Kodak Wratten 色フィルターを通しての色光刺激を用いて誘導されたが、今回は赤色閃光 ERP 用には No. 23 A (波長特性 570 nm 以上通過), 緑色閃光 ERP 用には No. 57 (460~620 nm, 530 nm で最大), 青色閃光 ERP 用には No. 47 (380~520 nm, 440 nm で最大) の色フィルターを用いた (Table 1)。この種フィルターの時間特性を Fig. 1

Table 1. Color filters used for the spectrally selective flash ERP

Color	Kodak Wratten filter	Characteristics of wavelength
Red	No. 23A	Transmission above 570 nm
Green	No. 57	460 to 620 nm (Maximum at 530 nm)
Blue	No. 47	380 to 520 nm (Peak at 440 nm)

に示した。上記 photodiode を用いて xenon 放電管より 27 cm の距離にての測定で、ピーク時の照度は赤色閃光が 333302.4 kLx, 緑色閃光が 161385.8 kLx, 青色閃光が 85881.6 kLx と 3 者で違いをみせたが、発光時間は約 0.7 msec, 閃光ピーク時間は 90  $\mu$ sec と共通であった。

暗順応 15 分後に 15 分間隔で、赤色閃光, 緑色閃光, 青色閃光の順に ERP を誘導したが、各シリーズにおいて初回光刺激に応ずる ERP 波形を観察波形として尊重した。信憑性の確認には 2 分後の ERP 波形をもってした。測定は右眼より行った。その際、左眼は黒色のアイパッチで完全に遮光を行った。

ERP 振幅を観察の対象としたが、その振幅は角膜

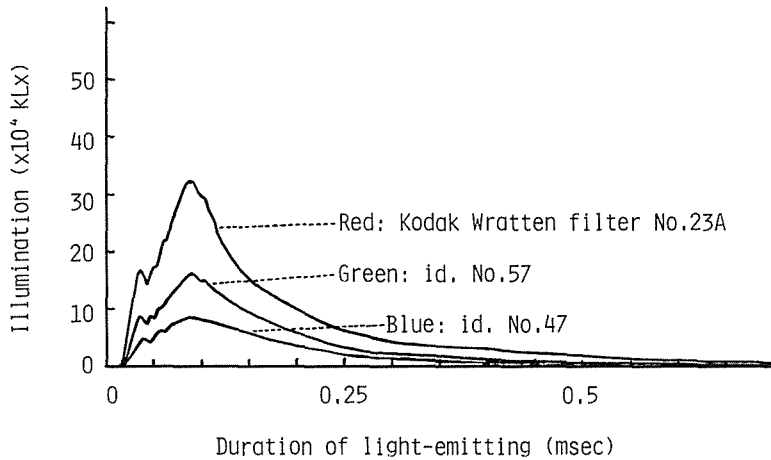


Fig. 1. Time characteristics of the stimulating lights

Measurement was made at a distance of 27 cm from the xenon discharge tube by using a photodiode (SBC-541).

Discharge energy : 80 joules (condenser end piece voltage : 630 V; condenser volume : 400  $\mu$ F). Peak illumination : 333302.4 kLx (red); 161385.8 kLx (green); 85881.6 kLx (blue).

陽性相  $R_1$  の頂点より角膜陰性相  $R_2$  の頂点までを測定した。

## 2. 対象

対象は、石原表、東京医大式色覚検査表 (T.M.C.), 大熊式色覚検査表, Farnsworth Panel D-15, および Nagel I 型アノマロスコープの検査結果より診断された 9 歳から 24 歳 (平均 14.2 歳) の第 1 色盲 (全て男性) 6 例 12 眼と 6 歳から 29 歳 (平均 13.3 歳) の第 2 色盲 (全て男性) 6 例 12 眼である (Table 2). 対象症例の視力はすべて正常範囲であり,  $\pm 4$  D をこえる屈折異常を有するものは含まれていない。眼底は正常であり, その他の眼科的検査においても, 色覚異常を除いて著変をみなかった。全身的にも異常はみられなかった。

Table 2. Age distribution of the subject patients with dichromatism and normal controls

	No. of subjects	No. of eyes	Age (years)
Protanopes	6	12	9-24(14.2*)
Deutanopes	6	12	6-29(13.3)
Normal controls	10	20	9-29(14.8)

\* Average

対照として, 9 歳から 29 歳 (平均 14.8 歳) の正常者 (全て男性, 正視あるいは  $\pm 3$  D 以内の屈折異常のみを有し他科的疾患のないもの) 10 例 20 眼を無差別に選んで用いた (Table 2).

## 結果ならびに考察

上記の各種色覚検査の結果より第 1 色盲と診断した 12 歳, 男子例 (視力両眼 1.5 (n.c.)) において, 赤色閃光 ERP は Fig. 2 A にみることく, 正常者 (14 歳男子, 右眼; 視力 1.5 (n.c.)) の 39.8  $\mu$ V に比べて, 右眼が 21.8  $\mu$ V, 左眼が 17.2  $\mu$ V と明らかな振幅減弱を示した。一方, 緑色, 青色閃光 ERP においては Fig. 2 B, C にみることく, 正常者の 101.4  $\mu$ V, 55.4  $\mu$ V に比べて, 前者において右眼が 94.4  $\mu$ V, 左眼が 85.8  $\mu$ V, 後者において右眼が 46.0  $\mu$ V, 左眼が 49.9  $\mu$ V と有意の振幅変化はみられなかった。

第 1 色盲 6 例 12 眼においても, 緑色, 青色両閃光 ERP の平均振幅は正常者 10 例 20 眼のものに比べて有意の変化を示さなかったが, 赤色閃光 ERP においては 25.0  $\pm$  8.8  $\mu$ V (標準偏差) を示し, これは正常者の 46.9  $\pm$  8.0  $\mu$ V に比べて高度に有意 ( $p < 0.001$ ) の振幅の低下を示した (Table 3, Fig. 3)。

最近田辺ら<sup>10)</sup>は, protanope と protanomalous を含む 9 名の protan 症例で ERP- $R_2$  の平均振幅は 500~600 の長波長域において, 正常者に比べて高度に有意

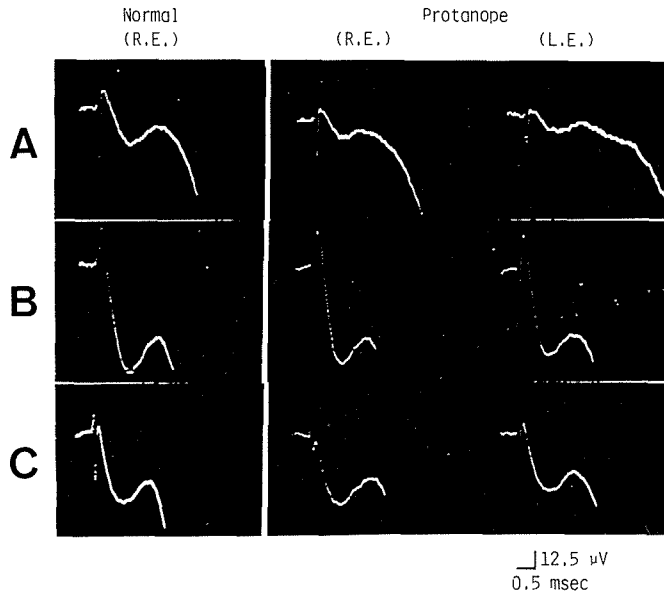


Fig. 2. Spectrally selective flash ERP findings of a 12-year-old male patient with protanopia and of a 14-year-old male normal subject

A : Red flash ERP. B : Green flash ERP. C : Blue flash ERP.

Table 3. Changes of the mean amplitudes ( $\mu\text{V}$ ) of the spectrally selective flash ERP in the normal controls and subject patients with protanopia

	Red flash ERP	Green flash ERP	Blue flash ERP	Blue/red amplitude ratio**
Normal controls (20 eyes)	46.9 $\pm$ 8.0(3.6)*	112.8 $\pm$ 14.3 (6.4)	53.9 $\pm$ 9.4(4.2)	1.2 $\pm$ 0.2(0.1)
Protanopes (12 eyes)	25.0 $\pm$ 8.8(5.1)	107.7 $\pm$ 27.1(15.6)	51.1 $\pm$ 15.2(8.8)	2.2 $\pm$ 0.8(0.5)
ts	p<0.001	n. s.	n. s.	p<0.001

ts : significance of the difference by t test      n.s. : not significant (p<0.05)

\* Mean $\pm$ SD (2SE)

\*\* Mean ratio of the blue flash ERP amplitude to the red flash ERP amplitude (%)

( $p<0.001$ ) に低下していることを報告している。また、Lapp と Tanabe<sup>2)</sup> は 2 名の protanomalous において、 $R_2$  のスペクトル感度は長波長側で低下していることを報告しており、protan においては erythro-labe (red cone) の減少ないし欠如に呼応する変化を本 ERP は反映しているように思われる。本検査は他覚的検査であるので、色光 ERG においてもその可能性は指摘されている<sup>12)13)</sup>が、視細胞外節レベルにおいて、色覚異常の grade をより定量的に測定できるのではないかと考えられる。

各種色覚検査の結果、第 2 色盲と診断した 6 歳、男

子例 (視力両眼 1.2 (n.c.)) においては、Fig. 4 A, C にみるごとく、赤色、青色閃光 ERP には正常者 (9 歳男子、右眼; 視力 1.2 (n.c.)) の 46.8  $\mu\text{V}$ , 52.3  $\mu\text{V}$  に比べて、前者において両眼ともに 56.2  $\mu\text{V}$ 、後者において右眼が 50.7  $\mu\text{V}$ 、左眼が 44.5  $\mu\text{V}$  と有意の振幅変化はみられなかった。しかし、緑色閃光 ERP においては Fig. 4 B にみるごとく、正常者の 76.8  $\mu\text{V}$  に比べて、右眼が 39.8  $\mu\text{V}$ 、左眼が 46.8  $\mu\text{V}$  と明らかな振幅の減弱が観察された。

第 2 色盲 6 例 12 眼においては、青色閃光 ERP の変化は後述するとして、赤色閃光 ERP 平均振幅は正

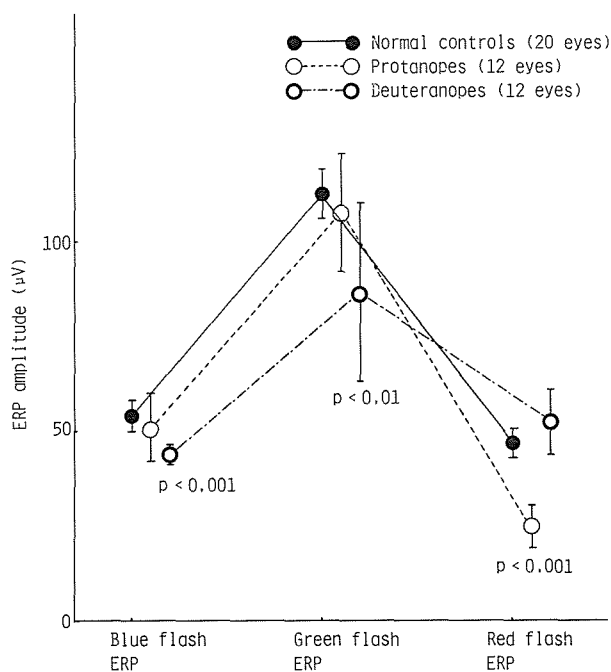


Fig. 3. Comparison of the mean amplitudes ( $\mu\text{V}$ ) of the spectrally selective flash ERP between the normal controls and subject patients with dichromatism. Each p value was obtained in comparing the patients to normal controls.

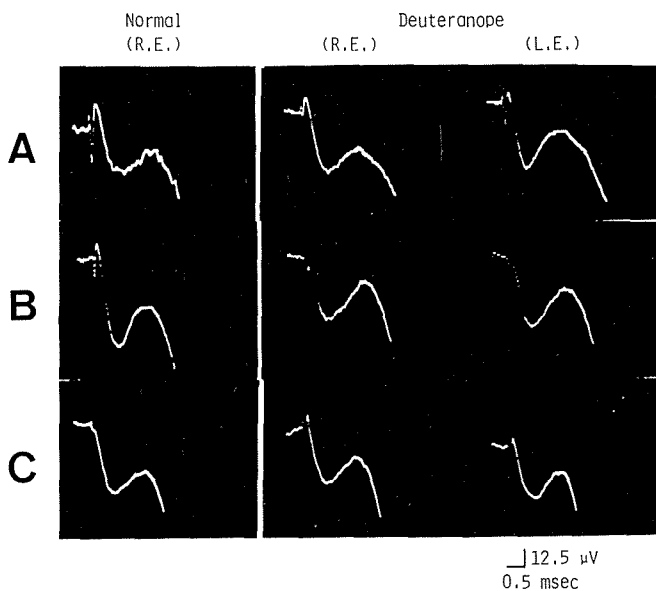


Fig. 4. Spectrally selective flash ERP findings of a 6-year-old male patient with deuteranopia and of a 9-year-old male normal subject  
 A : Red flash ERP. B : Green flash ERP. C : Blue flash ERP.

Table 4. Changes of the mean amplitudes ( $\mu V$ ) of the spectrally selective flash ERP in the normal controls and subject patients with deuteranopia

	Red flash ERP	Green flash ERP	Blue flash ERP	Blue/red amplitude ratio**
Normal controls (20 eyes)	46.9 $\pm$ 8.0(3.6)*	112.8 $\pm$ 14.3(6.4)	53.9 $\pm$ 9.4(4.2)	1.2 $\pm$ 0.2(0.1)
Deuteranopes (12 eyes)	52.7 $\pm$ 15.6(9.0)	87.1 $\pm$ 40.1(23.2)	43.5 $\pm$ 4.8(2.8)	0.9 $\pm$ 0.3(0.2)
ts	n. s.	p<0.01	p<0.001	p<0.001

ts : significance of the difference by t test      n. s. : not significant (p<0.05)

\* Mean $\pm$ SD (2SE)

\*\* Mean ratio of the blue flash ERP amplitude to the red flash ERP amplitude (%)

常者 10 例 20 眼のものとは比べて有意の変化を示さなかったが、緑色閃光 ERP においては 87.1 $\pm$ 40.1  $\mu V$  を示し、これは正常者の 112.8 $\pm$ 14.3  $\mu V$  に比べて高度に有意 (p<0.01) の振幅の低下を示した (Table 4, Fig. 3).

田辺ら<sup>10)</sup>は、deuteranope と deuteranomalous を含む 21 名の deutan 症例で ERP-R<sub>2</sub> の平均振幅は 520 nm 以下の短波長域で、正常者に比べて高度に有意 (p<0.01) に低下したことを最近報告している。これより、protan におけると同様に deutan においても chlorolabe (green cone) の減少ないし欠如に呼応する変化を反映しているように思われる。しかし、Lapp と Tanabe<sup>2)</sup> の 1 名の deuteranomalous な患者におけるスペクトル感度はこの領域で低下していないので、緑色閃光 ERP 振幅が deuteranomalous において、視細胞外節レベルにおける chlorolabe の減少の程度に呼応した変化を示すかどうかという点に関してはなお慎重な検討を要する。

Wald<sup>11)</sup> は色覚正常者に比べて、第 1 色覚異常者では red cone は少なく green cone は多く、一方第 2 色覚異常者では green cone は少なく red cone は多いとの仮説を提唱した。すなわち、前者では missing cone の red cone が green cone に、後者では green cone が red cone に transformation されている可能性を指摘したわけである。しかし、田辺ら<sup>10)</sup> の報告では、振幅の平均値は色覚正常群に比べ、第 1 色覚異常群では中波長域で増大せず、第 2 色覚異常群でも長波長域で有意の増大をみていない。今回の検査においても同様の結果が観察された (Table 3, 4, Fig. 3)。しかし、田辺ら<sup>10)</sup> も指摘しているようにこの種の ERP 記録条件と Wald<sup>11)</sup> の測定条件の相違を考慮すると、田辺ら<sup>10)</sup> および著者らの結果は必ずしも

missing cones の病態生理を反映する Wald<sup>11)</sup> の仮説を否定するものではない。

田辺ら<sup>10)</sup> は、第 2 色覚異常群で R<sub>2</sub> 平均振幅は 460 nm でも高度に有意 (p<0.01) に低下することを報告しているが、今回の第 2 色盲例でも青色閃光 ERP の平均振幅は 43.5 $\pm$ 4.8  $\mu V$  を示し、正常者の 53.9 $\pm$ 9.4  $\mu V$  に比べて高度に有意 (p<0.001) の低下を示した (Table 4, Fig. 3)。

今回の第 1 色盲例 (Table 3, Fig. 3) および田辺ら<sup>10)</sup> の第 1 色覚異常群においては、460 nm 付近の短波長域での振幅低下は認められなかった。deutan における cyanolabe の関与<sup>9)</sup> を今後検討しなければならぬと考えている。

赤色閃光 ERP 振幅に対する青色閃光 ERP 振幅比 (以下青/赤振幅比) をみると、正常者の平均 1.2 $\pm$ 0.2 % (標準偏差) に対して、第 1 色盲では 2.2 $\pm$ 0.8 % (Table 3, Fig. 5)、第 2 色盲では 0.9 $\pm$ 0.3 % (Table 4, Fig. 5) といずれも高度に有意 (p<0.001) の増大ないし減少を示した。当然第 1 色盲と第 2 色盲の青/赤振幅比に差があることが判明したわけであるが、600 nm における ERP (R<sub>2</sub>) 振幅に対する 460 nm における ERP (R<sub>2</sub>) 振幅の比を指標とした田辺ら<sup>10)</sup> の報告でも同様の傾向が観察され、第 1 および第 2 色覚異常者が互いに明確に分離されている。また ERG-off 応答急峻部の分光感度比との間に有意の相関 (相関係数 0.823) が検証されている<sup>10)</sup>。

ちなみに、先述の症例で青/赤振幅比をみてみると、第 1 色盲例は右眼が 2.1 %、左眼が 2.9 % で両眼の平均では 2.5 % を示し、これは一正常対照者左眼の 1.4 % に比べて大きい値を示した。これに対して、第 2 色盲例は右眼が 0.9 %、左眼が 0.7 % で両眼の平均では 0.8 % を示し、これは一正常対照者右眼の 1.1 % に比

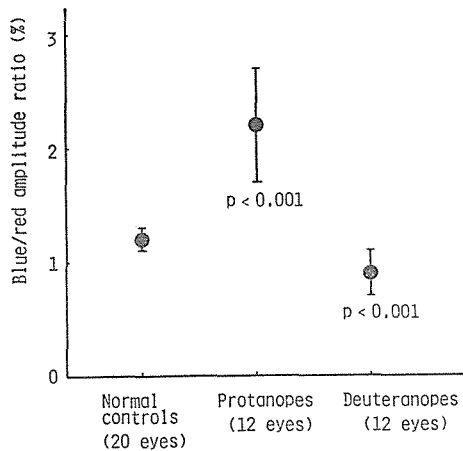


Fig. 5. Comparison of the mean ratios (%) of the blue flash ERP amplitude to the red flash ERP amplitude (mean blue/red amplitude ratios) between the normal controls and subject patients with dichromatism

Each bar indicates 2 standard errors of the mean. Each p value was obtained in comparing the normal controls to the patients.

べて小さい値を示した。当然の結果であるが、第1色盲と第2色盲症例間において青/赤振幅比に明らかな差がみられた。

これらの所見は、先天性赤緑色覚異常者における錐体系の異常は視細胞外節レベルに端を発する<sup>10)</sup>ことを示唆するばかりでなく、色覚検査における色光刺激ERPの他覚的検査としての有用性を示すものである。なお、できれば程度判定(grading)ができれば一層その有用性を増す<sup>9)</sup>ので、今後その可能性を求めて症例を重ね、さらに検討を加えてみたい。

#### 結 語

12名の2色型色覚異常者(第1色盲6例12眼,第2色盲6例12眼)を対象に,本報記載の測定条件下では3種の錐体細胞外節由来の色光刺激ERP測定を手段として,錐体感光色素の動態を検索した。赤色閃光ERP用にはNo. 23 A(波長特性570 nm以上通過),緑色閃光ERP用にはNo. 57(460~620 nm, 530 nmで最大),青色閃光ERP用にはNo. 47(380~520 nm, 440 nmで最大)のKodak Wratten色フィルターを用いた。ERP振幅は,角膜陽性相R<sub>1</sub>の

頂点より角膜陰性相R<sub>2</sub>の頂点までを測定した。

その結果,赤色閃光ならびに緑色閃光ERPの各平均振幅は,第1色盲ならびに第2色盲において,正常対照者10例20眼と比べて,高度に有意( $p < 0.001$ ならびに $p < 0.01$ )の低下をそれぞれ示した。第2色盲においては,青色閃光ERPの平均振幅は,正常者と比べて,高度に有意( $p < 0.001$ )の低下を示した。

赤色閃光ERPに対する青色閃光ERPの平均振幅比は,第1色盲ならびに第2色盲において,正常者と比べて,それぞれ高度に有意( $p < 0.001$ )の増大ないし減少を示した。2色型色覚異常者においては,青色閃光ERP振幅/赤色閃光ERP振幅比はprotanとdeutanの他覚的検出のための一つの新しい指標として,臨床的有用性を有することを述べた。

本論文の要旨は第89回日本眼科学会総会(1985),第23回国際臨床視覚電気生理学学会(1985)において発表した。

#### 文 献

- 1) Baker, H. D. and Rushton, W. A. H. (1965). The red-sensitive pigment in normal cones. *J Physiol* **176**, 56-72.
- 2) Lapp, E. R. und Tananabe, J. (1981). Das frühe Rezeptorpotential (ERP): Aktionspektren bei normal Farbtüchtigen und Farbblinden. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges* **78**, 727-731.
- 3) Marks, W. B., Dobelle, W. H. and Mac-Nichol, E. F. Jr. (1964). Visual pigments of single primate cones. *Science* **14**, 1181-1182.
- 4) Rushton, W. A. H. (1963). A cone pigment in the protanope. *J Physiol* **168**, 345-359.
- 5) Rushton, W. A. H. (1963). Cone pigment kinetics in the protanope. *J Physiol* **168**, 374-388.
- 6) Rushton, W. A. H. (1965). A foveal pigment in the deuteranope. *J Physiol* **176**, 24-37.
- 7) Rushton, W. A. H. (1965). Cone pigment kinetics in the deuteranope. *J Physiol* **176**, 38-45.
- 8) 玉井嗣彦, 和田秀文, 北川康介, 割石三郎, 上野脩幸, 野田幸作, 岸 茂, 豊田英治, 伊与田加寿, 竹村 恵, 佐々木 徹, 内田邦子(1985). 人眼

- ERP (Early Receptor Potential) の臨床的研究. 第16報 二, 三の眼疾患における単色閃光 ERP 所見. 臨床眼科 **39**, 293-298.
- 9) 玉井嗣彦 (1986). 早期視細胞電位とその臨床応用. 日本眼科紀要 **37**, 投稿中.
  - 10) 田辺譲二, 河崎一夫, 米村大蔵, 田辺久芳, 仲里博彦, 花崎秀敏 (1985). 先天性赤緑色覚異常における早期視細胞電位の分光特性. 日本眼科学会雑誌 **89**, 1145-1150.
  - 11) Wald, G. (1966). Defective color vision and its inheritance. Proc Natl Acad Sci **55**, 1347-1363.
  - 12) 吉田輝也, 宇治幸隆, 小林雄二, 紀平やす子 (1978). 色覚異常の色光 ERG 特性について. 日本眼科紀要 **29**, 763-770.
  - 13) 吉田輝也, 宇治幸隆, 小林雄二, 紀平やす子 (1979). 先天性色覚異常者の色光 ERG 特性について (II). 日本眼科紀要 **30**, 690-700.