

多入力局所網膜電図による正常眼の解析

長友 顕子, 丸岩 太, 直井 信久, 澤田 惇

宮崎医科大学眼科学教室

要 約

1992年, Sutterらにより開発された多入力局所網膜電図(multi-focal electroretinogram: 以下, multi-focal ERG)は, 数学的手法を用い, 短時間で同時に多数部位から得られる局所ERGをマッピングし, トポグラフィカルに示すものである。Multi-focal ERGを用いると黄斑部を中心とした約25度の範囲の網膜障害の部位, 範囲, 程度が定量的に測定可能であり, 網膜の他覚的機能検査として有用と考えられる。今回, 正常者20名20眼にmulti-focal ERGを施行し, 網膜各部位での反応分布の特性を解析した。網膜各部位で陰性波と陽性波がみられ, それぞれN1波, P1波と名付けた。その結果, ①中心窩から周辺に向かいN1波およびP1波の振幅の大きさの低下を認めた。②P1波の振幅の大きさは中心窩にお

いて最も個人差が大きかった。③網膜の上方と下方に分け潜時と振幅について比較した結果, 上方の潜時は下方より短く, 振幅の大きさも大きく, 上方網膜の優位性が認められた。④鼻側と耳側に分け潜時と振幅について比較を試みたが, 統計学的には有意差は得られなかった。⑤乳頭黄斑線維束の反応は, 中心小窩を挟みこれに対応する耳側網膜と比較して有意な差は認められなかった。Multi-focal ERGにより得られたマッピングは網膜のトポグラフィカルな他覚的機能検査として有用であると考えられた。(日眼会誌 100: 363-368, 1996)

キーワード: 多入力局所網膜電図, トポグラフィ, 他覚的機能検査, 上方網膜の優位性

Multi-focal Electroretinograms in Normal Subjects

Akiko Nagatomo, Futoshi Maruiwa, Nobuhisa Nao-i
and Atsushi Sawada

Department of Ophthalmology, Miyazaki Medical College

Abstract

The multi-focal electroretinogram (multi-focal ERG), developed by Sutter (1992), is a method of recording the spatial distribution of focal ERG in a short time using multi-input stimulation. Using this technique, we can detect the spatial extent and severity of damage to the macula. In this study, we recorded multi-focal ERGs from 20 eyes of 20 normal subjects and analyzed the topographical property of responses. In every subject, a negative wave followed by a positive wave could be recorded and we named them the N1-wave and the P1-wave, respectively. The amplitudes of the N1-wave and the P1-wave were the largest in the fovea and they became smaller with eccentricity. In P1-wave amplitude, the greatest inter-subject variability was observed at the fovea. The N1 and P1 latencies were

shorter in the upper retina than in the lower retina. The amplitude was larger in the upper retina than in the lower retina, which suggests functional superiority of the upper retina. There was no statistical difference of latency and amplitude between nasal and temporal retina. We found no statistical difference between the responses of the papillomacular bundle and those of the temporal retinal area. The mapping obtained by multi-focal ERG was useful as objective perimetry. (Jpn Ophthalmol Soc 100: 363-368, 1996)

Key words: Multi-focal ERG, Topography, objective perimetry, Functional superiority of upper retina

別刷請求先: 889-16 宮崎県宮崎郡清武町大字木原 5200 宮崎医科大学眼科学教室 長友 顕子
(平成7年7月10日受付, 平成7年12月14日受理)

Reprint requests to: Akiko Nagatomo, M.D. Department of Ophthalmology, Miyazaki Medical College, 5200 Kihara, Ooaza, Kiyotake-cho, Miyazaki-gun, Miyazaki-ken 889-16, Japan
(Received July 10, 1995 and accepted in revised form December 14, 1995)

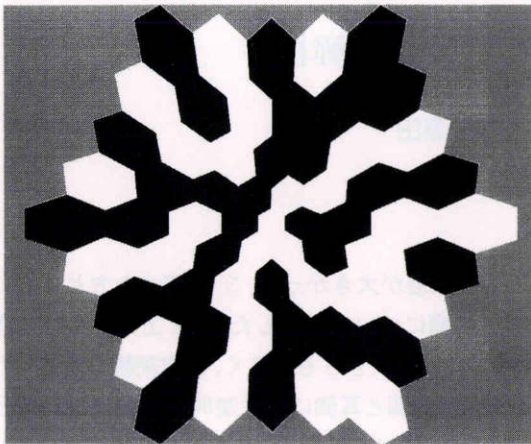


図1 刺激モニター画面。

61個の白黒六角模様が同心円状に配列されている。被験者は画面中央の赤い固視点を注視するように指示される。

I 緒言

1992年, Sutterら¹⁾により開発された多入力局所網膜電図(multi-focal electroretinogram: 以下, multi-focal ERG)は, 数学的手法を用い, 短時間で同時に多数部位から得られる局所ERGをマッピングし, トポグラフィカルに示すものである。その反応の大きさは錐体の密度と一致しており, 網膜外層の反応を反映しているとされる¹⁾²⁾。Multi-focal ERGを用いると, 黄斑部を中心とした約25度の範囲の網膜障害の部位, 範囲, 程度が定量的に測定可能であり, 網膜の他覚的機能検査として有用と考えられる。今回, multi-focal ERGを臨床応用するのに先立ち, 正常者20名20眼の記録を行い, 網膜各部位での反応分布の特性を解析したので, その結果を報告する。

II 実験方法

1. 対象

対象として, 屈折異常以外に眼病変を有しない正常者

20名20眼でmulti-focal ERGを施行した。内訳は男性9例, 女性11例, 年齢が21~76歳(平均29歳)である。矯正視力は1.0以上であり, 眼底検査では異常は認められなかった。屈折が0~-7Dまでを対象とした。対象者には本研究の内容につき十分説明し, 同意を得た上で実験を行った。

2. 刺激方法

パターン刺激は20インチマルチスキャンモニター(ナオ社製, Flex Scan T 660 i-J)(画面の大きさは縦27cm, 横37.8cm)上に写し出した白黒六角模様(図1)を用いた。刺激は黄斑部を中心とした約25度の範囲に与えた。モニター上の白黒反転模様の輝度は, モニターの特性として中心部が最も高く, 周辺部にいくに従いやや低くなる。実測すると, 白色部では画面中心部で最も高く127.90 cd/m²であり, 周辺部で100.01 cd/m², 黒色部が中心部で5.87 cd/m²であり, 周辺部で4.33 cd/m²であった。平均輝度は60.38 cd/m², コントラスト値は91.58%であった。刺激パターン周囲のモニター輝度は31.45 cd/m², 室内照度は約70 lx, 実験は薄明視の状態で行った。なお, 対象は右眼9眼, 左眼11眼であり, 画面の輝度に左右差があったとしてもキャンセルされるように右眼と左眼の数をほぼ同一とした。刺激は同心円状に配列された61個の六角形で構成され, 個々の構成要素は光のオン/オフの2値入力を用いたバイナリM系列に従い, 75 Hzの頻度で白または黒となる。六角形の面積は正常者を対象とした時, すべての局所ERGの振幅がほぼ同じ大きさになるようにあらかじめ設定されている¹⁾。画面中央には赤い固視点を表示し, 固視を助けた。

3. 記録

被験者はミドリンP®(参天製薬)により極大散瞳した後, Burian-Allen双極電極を装着, 必要に応じて眼鏡で最良の近見視力が得られるように矯正された。前額正中の銀皿状電極を接地電極とした。他眼は遮蔽した。眼前30cmに設置したテレビモニターで20~30秒刺激を与

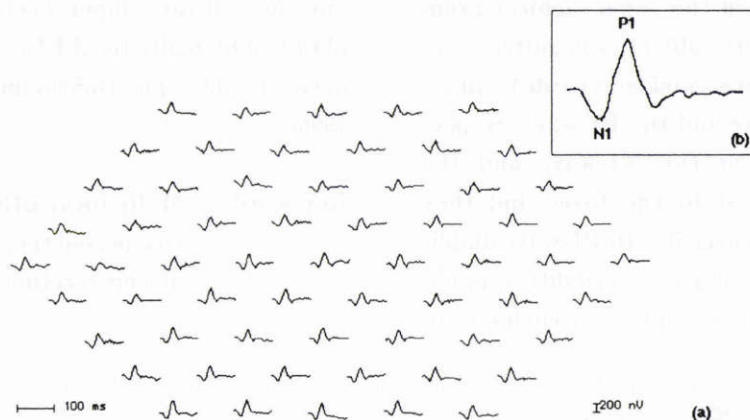


図2 Trace Array表示。

(a)は正常者の左眼のTrace Array表示である。61個の局所ERGの波形がトポグラフィカルに並べられている。各波形で(b)に示したような陰性波N1波と陽性波P1波がみられている。

え、1回の応答記録を得た。これを短い休憩を挟んで10～8回繰り返した。記録時間は1眼につき合計約4分である。信号はリアルタイムでモニターされ、眼球運動、眼瞼の動きによる artifact が認められた場合には、その応答記録は加算しなかった。また、筋電図の影響を減弱するため顎台を用いた。

4. 信号の増幅、解析

得られた信号は、シグナルプロセッサ7S12(日本電気三栄製)を用いて増幅した。増幅条件は high cut: 100 Hz, low cut: 5 Hz とした。増幅された信号は A/D コンバーターを経てパーソナルコンピューター(マッキントッシュ Quadra 650, Apple 社製)に取り込まれ、解析ソフト Visual Evoked Response Imaging System 2.05 (VERIS 2.05) (EDI 社製, 米国) で解析された。刺激パターンと応答との相互相関解析により、61個の局所 ERG が抽出された。Trace Array は、抽出された61個の局所 ERG の波形がトポグラフィカルに視野と同じように並べられたものである(図2)。VERIS 2.05 では反応をいくつかのエリアに分けてグループ化し、反応の解析ができる。解析の方法として、①各エリアの反応の平均を表示する Averages-Normalized(単位 nV)、②各エリアにおいて網膜の単位面積当たりの反応の大きさの平均を表示する Averages-Response Density Scaled(単位 nV/deg.sq)、③各エリアの反応の合計を表示する Averages-Sum of Groups(単位 nV)の3通りがある。今回、我々は Averages-Response Density Scaled を用いて解析した。

Three Dimensional Representation(3D)は、網膜のトポグラフィを三次元表示したものである(図3)。その解析方法としては、従来のノイズの多い peak to peak の計測の方法ではなく、61個の応答反応の平均波形として作成された1個のテンプレート波形と各局所応答反応を時間毎に掛け合わせ、最終的に六角形の刺激面積で割り、網膜の応答密度をだすという Sutter ら¹⁾³⁾の方法を用いた。3Dは、正常者では黄斑部を頂点とする山形のトポグ

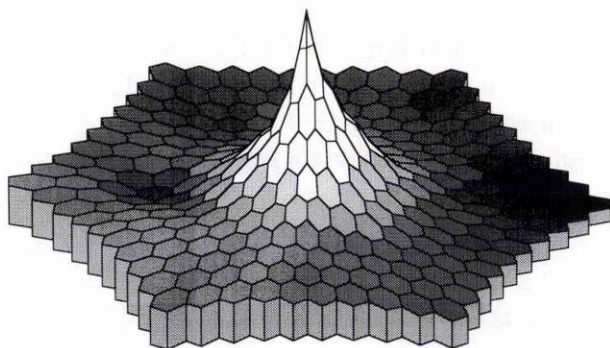


図3 Three Dimensional Representation(3D)表示。

正常者の左眼の3D表示である。黄斑部を頂点とする山形のトポグラフィが得られている。

ラフィーが得られるが、網膜の機能異常のある部位では円柱の高さが低く表示され、視覚的にわかりやすい。

5. 正常人での反応の解析

Multi-focal ERG の個々の波形で発生源の異なる可能性も強いが、通常の ERG 波形でみられる a 波、b 波に相当する陰性波と陽性波がみられ、それぞれ N1 波、P1 波と名付けた(図2)。N1 波の振幅を基線から N1 波の低部まで、P1 波の振幅を N1 波の底部から P1 波の頂点までとした。頂点潜時の計測方法としては、光刺激を与えた時点から各波の頂点までの時間とした。

網膜各部位での反応分布の特性を知るため、①中心小窩とその周辺の部、②網膜の上方と下方、③網膜の鼻側と耳側、④乳頭黄斑線維束と、中心小窩を挟みこれに対応する部、以上1～4に区域分けし、それぞれにおいて比較を試みた。正常人20眼の各部位の反応を Averages-Response Density Scaled で解析し、1～4について paired-t 検定を行った。

III 結 果

Trace Array 表示(図2)では、網膜の各部位でほぼ同じ大きさの振幅の波形が得られ、視神経乳頭を含む部位では20眼中18眼(90%)で反応が低下していた。3D表示(図3)では、黄斑部を頂点とする山形のトポグラフィが得られた。

1. 中心小窩から周辺へ向かう部位間の比較

Trace Array(図2)において、個々の波形の指標として図4のように区域を分け、各々エリア1～5と名付けた。それぞれのエリアで局所 ERG を加算平均した。どのエリアでも陰性波(N1波)と陽性波(P1波)がみられた。

中心窩に相当するエリア1の陰性波N1の潜時は 20.84 ± 0.35 msec(平均値±標準誤差)、エリア2のN1波の潜時は 20.50 ± 0.36 msec、エリア3のN1波の潜時は 20.67 ± 0.31 msec、エリア4のN1波の潜時は 20.75 ± 0.31 msec、エリア5のN1波の潜時は 21.00 ± 0.33 msec であり、有意な差は認めなかったが、中心窩で

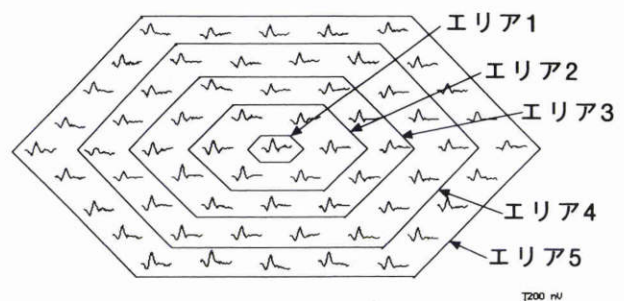


図4 中心小窩から周辺へ向かう部位間の比較。

エリア1は中心窩、エリア2は傍中心窩、エリア3～5はその周辺の部に相当する。

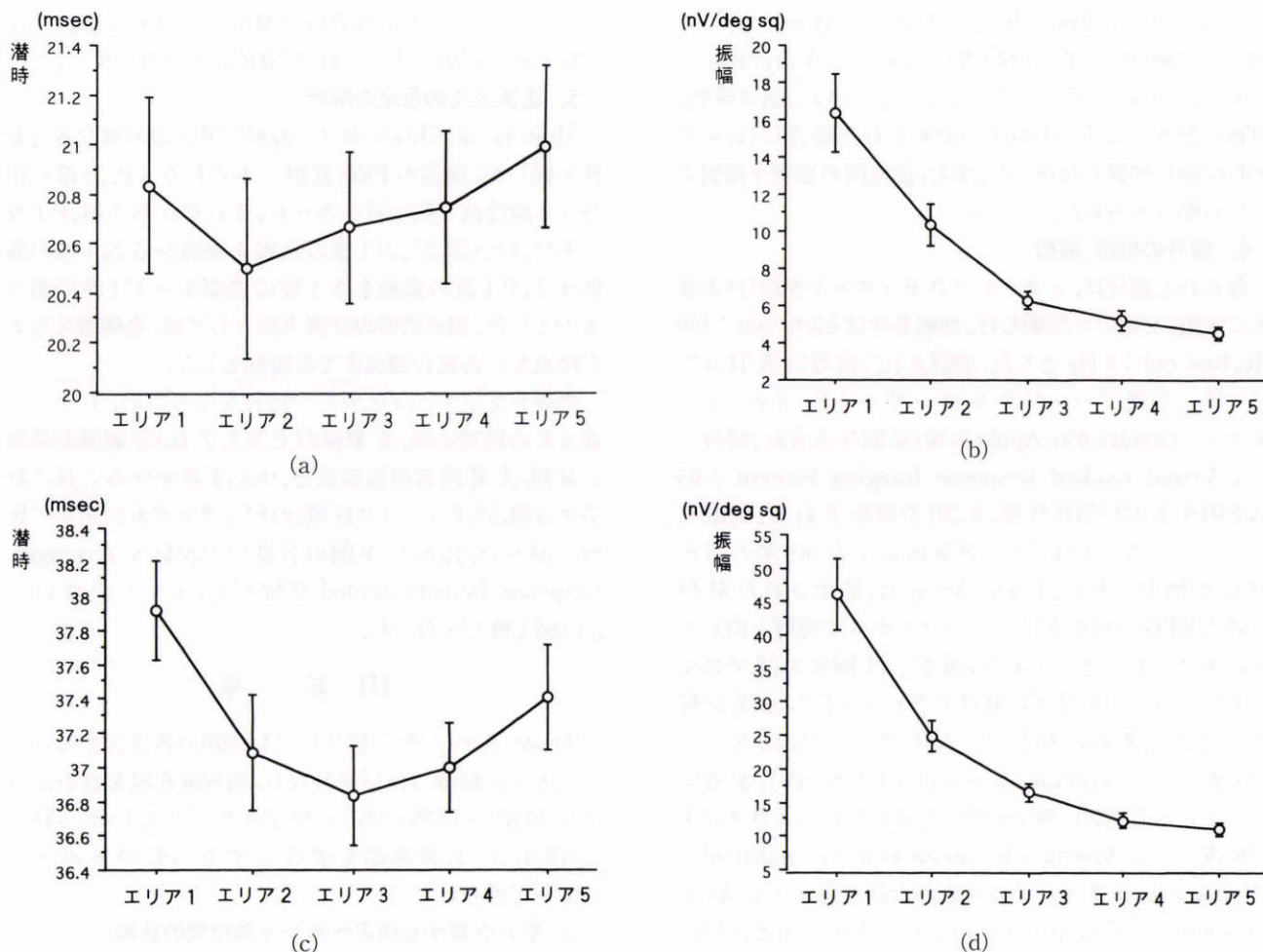


図5 中心小窩から周辺へ向かう部位間の比較.

(a)は各エリアでのN1波の潜時, (b)はN1波の振幅, (c)はP1波の潜時, (d)はP1波の振幅を比較したものである(エラーバーは標準誤差).

はむしろ長く傍中心窩で短くなり, さらにその周辺では再び長くなる傾向がみられた(図5a).

N1波の振幅の大きさは, エリア1では 16.37 ± 2.11 nV/deg sq, エリア2で 10.36 ± 1.15 nV/deg sq, エリア3で 6.30 ± 0.51 nV/deg sq, エリア4で 5.21 ± 0.55 nV/deg sq, エリア5で 4.49 ± 0.35 nV/deg sqであり, 中心小窩から周辺に向かい反応の低下を認めた(エリア1とエリア2で比較すると $p=0.0003$, エリア1とエリア3で比較すると $p<0.0001$, エリア1とエリア4で比較すると $p<0.0001$, エリア1とエリア5で比較すると $p<0.0001$, エリア2とエリア3では $p=0.0129$ であり, 有意な差を認めた. エリア3とエリア4では $p=0.4979$, エリア4とエリア5では $p=0.6564$ であった)(図5b).

陽性波P1の潜時は, エリア1で 37.92 ± 0.29 msec, エリア2で 37.08 ± 0.34 msec, エリア3で 36.84 ± 0.29 msec, エリア4で 37.00 ± 0.26 msec, エリア5で 37.42 ± 0.31 msecであり, 有意な差は認めなかったが, 中心窩でむしろ長くその周囲で短くなり, さらにその周囲で再び長くなる傾向が認められた(図5c).

P1波の振幅の大きさは, エリア1で 46.16 ± 5.29 nV/deg sq, エリア2で 24.88 ± 2.25 nV/deg sq, エリア3で 16.50 ± 1.28 nV/deg sq, エリア4で 12.37 ± 1.01 nV/deg sq, エリア5で 11.08 ± 0.96 nV/deg sqであり, 中心窩から周辺に向かい反応の低下を認めた. 中心窩であるエリア1での振幅の大きさを100%とすると, エリア2の振幅の大きさは $57.42 \pm 2.94\%$, エリア3は $39.91 \pm 3.12\%$, エリア4は $30.21 \pm 2.73\%$, エリア5は $26.95 \pm 2.45\%$ であった(t検定でエリア1とエリア2を比較すると $p<0.0001$, エリア1とエリア3を比較すると $p<0.0001$, エリア1とエリア4を比較すると $p<0.0001$, エリア1とエリア5を比較すると $p<0.0001$, エリア2とエリア3では $p=0.0310$ であり, 有意な差を認めた. エリア3とエリア4では $p=0.2824$, エリア4とエリア5では $p=0.7376$ であった). また, P1波の振幅の大きさは中心窩においても最も個人差が大きかった(図5d).

2. 網膜の上方と下方での比較

次に個々の波形を図6のように上方と下方にグループ分けし, それぞれで局所ERGを加算平均した. N1波

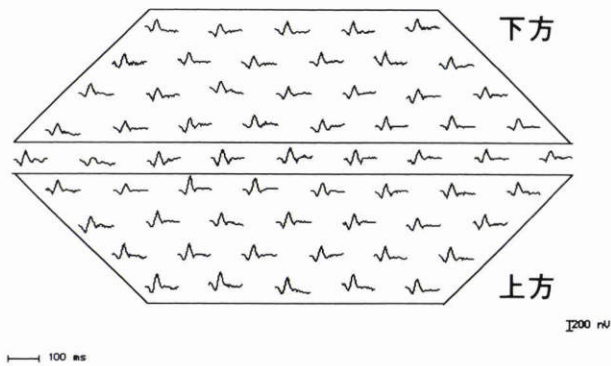


図 6 網膜の上方と下方での比較。
上方と下方の比較範囲を示す。

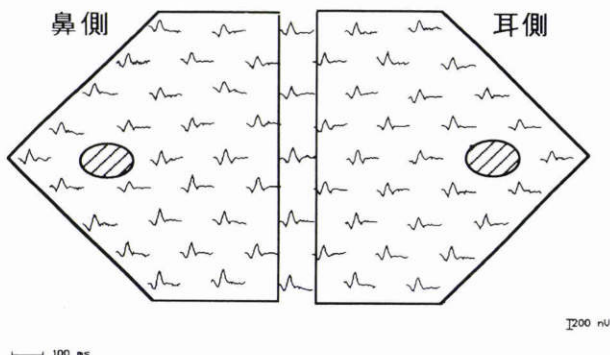


図 7 網膜の鼻側と耳側での比較。

鼻側と耳側の比較範囲を示す。視神経乳頭を含む部位とそれと対称な鼻側の部位からの反応(斜線部)は加算から除外した。

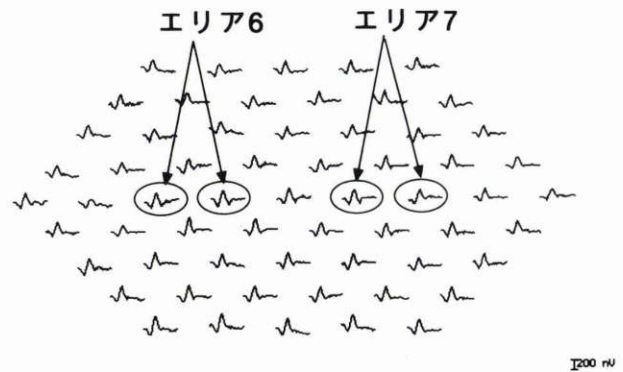


図 8 乳頭黄斑線維束と、中心小窩を挟みこれに対応する部の比較。

エリア 6 は乳頭黄斑線維束に相当する部位, エリア 7 は中心小窩を挟み, エリア 6 に対称な部位である。

挟みこれに対応する部エリア 7 を図 8 のようにとり、それぞれで局所 ERG を加算平均した。N 1 波の潜時は、エリア 6 で 21.25 ± 0.43 msec, エリア 7 で 21.00 ± 0.41 msec であり、有意な差は認めなかった ($p=0.42$)。振幅は、エリア 6 で 8.72 ± 1.04 nV/deg sq, エリア 7 で 7.28 ± 1.21 nV/deg sq であり、有意な差は認めなかった ($p=0.06$)。P 1 波の潜時は、エリア 6 で 37.42 ± 1.26 msec, エリア 7 で 37.10 ± 1.42 msec であり、有意な差は認めなかった ($p=0.10$)。振幅は、エリア 6 で 21.30 ± 1.88 nV/deg sq, エリア 7 で 21.53 ± 1.85 nV/deg sq であり、有意な差は認めなかった ($p=0.77$)。

IV 考 按

正常者 20 人 20 眼に multi-focal ERG を施行した。得られた multi-focal ERG の網膜各部位での反応分布特性の基準は、病眼での計測値評価のための基礎資料として重要と考えられる。正常者における網膜各部位での反応分布特性を知るため、① 中心小窩とその周辺の部、② 網膜の上方と下方、③ 網膜の鼻側と耳側、④ 乳頭黄斑線維束と、中心小窩を挟みこれに対応する部、以上 1～4 に区域分けし、それぞれにおいて比較を試みた。

N 1 波および P 1 波の振幅の大きさは、中心小窩から周辺に向かい低下を認めた。Sutter ら¹⁾が述べているように、multi-focal ERG のこのような反応分布特性は Curcio ら⁴⁾が報告したヒトの死体の網膜各部位での錐体密度と一致している。モニター画面輝度も周辺で低下しているが、エリア 1 に対するエリア 5 の振幅の低下が 27% であるのに対し、モニター画面輝度の低下は 73% 以内であり、振幅の低下は単にモニターの要素によるものだけではないのではないかと推定する。また、P 1 波の振幅の大きさは、中心窩において最も個人差が大きかった。同様の現象は、Sutter ら¹⁾がすでに述べている。組織学的には Curcio ら⁴⁾が自ら調査した 4 眼と Osterberg⁵⁾による 1 眼を対象として、ヒトの錐体密度は中心窩にお

は、上方で 20.25 ± 0.33 msec, 下方で 20.92 ± 0.33 msec であり、上方が有意に早かった ($p=0.02$)。振幅は上方で 5.81 ± 0.43 nV/deg sq, 下方で 5.49 ± 0.54 nV/deg sq であり、有意な差は認めなかった ($p=0.31$)。P 1 波の潜時は、上方で 37.00 ± 0.33 msec, 下方で 36.92 ± 0.30 msec であり、有意な差は認めなかった ($p=0.58$)。振幅は、上方で 14.37 ± 1.14 nV/deg sq, 下方で 13.11 ± 1.11 nV/deg sq であり、上方が有意に大きかった ($p=0.04$)。

3. 網膜の鼻側と耳側での比較

次に、個々の波形を図 7 のように鼻側と耳側にグループ分けし、それぞれで局所 ERG を加算平均した。視神経乳頭を含む部位は加算から除外した。N 1 波の潜時は、鼻側で 20.67 ± 0.35 msec, 耳側で 20.58 ± 0.30 msec であり、有意な差は認めなかった ($p=0.75$)。振幅は、鼻側で 5.85 ± 0.57 nV/deg sq, 耳側で 5.55 ± 0.44 nV/deg sq であり、有意な差は認めなかった ($p=0.30$)。P 1 波の潜時は、鼻側で 36.83 ± 0.27 msec, 耳側で 37.08 ± 0.32 msec であり、有意な差は認めなかった ($p=0.08$)。振幅は、鼻側で 13.88 ± 1.21 nV/deg sq, 耳側で 14.14 ± 1.12 nV/deg sq であり、有意な差は認めなかった ($p=0.45$)。

4. 乳頭黄斑線維束と、中心小窩を挟みこれに対応する部との比較

乳頭黄斑線維束に相当する部エリア 6 と、中心小窩を

いて最も個人差が著しいと報告しており, Sutter らはこの錐体密度の個人差のために中心窩において multi-focal ERG の振幅の大きさに個人差が生ずるのではないかと述べている. 今回の我々の研究では, 中心窩以外の部位の反応は複数個の刺激構成要素の反応がそれぞれ加算平均されるのに対し, 中心窩の反応は1個の構成要素から抽出された局所 ERG そのものであるため, わずかなノイズで反応がばらつく可能性があり, それも一因かと思われる. また, N1 波および P1 波の潜時は, 中心窩ではむしろ長く傍中心窩で短くなり, さらにその周辺では再び長くなる傾向がみられた. 三宅⁶⁾は局所 ERG を用い, 律動様小波でそれと同様の傾向がみられたと報告している. その生理学的機構, 原理については不明の点もあるが興味深い.

上方と下方とに分け, 潜時と振幅について比較した結果, 上方網膜の反応が下方網膜の反応よりも大きく, 潜時は短かった. 上下の視機能差については局所 ERG⁶⁾⁷⁾をはじめ視覚誘発電位⁸⁾, 視力⁹⁾, 眼球静止電位¹⁰⁾などを用いた報告があり, いずれも上方網膜が下方網膜に比較してわずかに感度が良好であるとされる. 上下の視機能差が視路のどの部位に起因するかは不明である. 従来の ERG では上下網膜の視機能差は見出されなかったが, 三宅ら⁶⁾⁷⁾は直径 15 度の半円刺激を用いて得た局所 ERG の a 波, b 波, 律動様小波のいずれでもわずかではあるが, 有意に上方網膜の振幅が大きかったことを報告し, このことから上下の視機能差を生じる少なくとも一部は視細胞レベルに起因すると述べている. これは Osterberg⁵⁾の述べた視細胞数の上下網膜での不均一性と合致している. 上記のように, 網膜外層の反応を反映していると考えられる multi-focal ERG を用いた今回の結果でも上方網膜の反応が下方網膜の反応よりも有意に大きかった.

鼻側と耳側とに分けて潜時と振幅について比較を試みたが, 統計学的には有意差は得られなかった. Sutter ら¹⁾はすべての被験者において鼻側と耳側で非対称性がみられ, 鼻側網膜においてより高い反応密度が得られたと報告している. この Sutter らの得た結果は, Curcio ら⁴⁾が報告したヒトの網膜の各部位での錐体の密度と比例する. 今回の我々の結果では, 鼻側と耳側の間では有意な差は認められず, さらに, 乳頭黄斑線維束と中心小窩を挟みこれに対応する部とで比較したが, 有意な差は得られなかった.

また, 今回の対象に限ると, P1 波および N1 波の振幅, 潜時について, 被験者年齢および屈折異常との明らかな相関は認められなかった.

今回の使用経験から, multi-focal ERG の利点, 欠点について検討した. 利点としては, 網膜の機能異常の範囲, 程度の定量化が可能であること, 他覚的検査であること, 検査時間が短いことがあげられる. 一方, 欠点としては患

者の協力が不可欠であること, 微小電位であり眼球運動, 眼瞼の動きの影響を受けやすいこと, 散瞳が可能でありコンタクトレンズ装着が可能な患者に対象に限られることがあげられる. また, 刺激装置の関係で(反射, 眼鏡の縁など), 周辺部は信頼性が落ちる. 上記のような欠点もあり, その発生源も現在のところ詳細は不明であるが, multi-focal ERG の空間分布特性はヒトの網膜の錐体の空間的分布とよく対応し, 視神経乳頭部に相当して振幅の低下が検出できること, 実際の疾患への応用についても Bearse ら¹¹⁾による加齢性黄斑変性などへの応用の報告などで網膜障害部位に相当して反応の低下がみられていることから, multi-focal ERG は網膜の他覚的機能検査として有用であると考えられる. 今後, 種々の網膜疾患への multi-focal ERG の応用により反応の起源が網膜構築のどの層にあるのか明らかになることと期待され興味深い.

文 献

- 1) Sutter EE, Tran D: The field topography of ERG components in man 1. The photopic luminance response. *Vision Res* 32: 433-446, 1992.
- 2) Sutter EE: Multi-input VER and ERG analysis for objective perimetry. *Proc IEEE Eng Med Biol Soc*: 414-419, 1985.
- 3) Sutter EE, Tran D: Imaging of visual function using ERG and VEP responses. *NAVS OSA Technical Digest Series 3*: 265-268, 1990.
- 4) Curcio CA, Sloan KR Jr, Packer O, Hendrickson AE, Kalina RE: Distribution of cones in human and monkey retina: Individual variability and radial asymmetry. *Science* 236: 579-582, 1987.
- 5) Osterberg GA: Topography of the layer of rods and cones in the human retina. *Acta Ophthalmol Suppl* 6: 1-102, 1935.
- 6) 三宅養三: 黄斑部局所 ERG の研究. *日眼会誌* 92: 1419-1449, 1988.
- 7) Miyake Y, Shiroyama N, Horiguchi M, Ota I: Asymmetry of focal ERG in human macular region. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 1743-1749, 1989.
- 8) Lehmann D, Skrandies W: Multichannel evoked potential fields show different properties of human upper and lower hemiretina system. *Exp Brain Res* 35: 151-159, 1979.
- 9) Millodot M, Lamont A: Peripheral visual acuity in the vertical plane. *Vision Res* 14: 1497-1498, 1974.
- 10) Skrandies W, Baier M: The standing potential of the human eye reflects differences between upper and lower retinal areas. *Vision Res* 26: 577-581, 1986.
- 11) Bearse MA Jr, Sutter EE, Lerner L: Imaging retinal damage with the Multi-input electroretinogram. *Vision Science and Its Applications, Technical Digest Series*, Washington, DC. Optical Society of America: 358-361, 1994.