

黄斑部局所網膜電図の加齢変化

林 博文, 三宅 養三, 堀口 正之, 谷川 篤宏, 近藤 峰生, 鈴木 聡

名古屋大学医学部眼科学教室

要 約

正常者 112 例 112 眼(男性 68 例, 女性 44 例)の黄斑部局所網膜電図(以下, MERG)を直径 5°, 10°, 15°の刺激円で記録し, a 波, b 波, 律動様小波(OPs)の振幅と頂点潜時の平均値を求め, さらに, 10 年毎の年代で比較し加齢変化, 性差を調べた。振幅は各波とも 50 歳以上で低下し, その多くの成分で統計学的有意差を認めた($p < 0.01 \sim 0.05$)が, 各波の頂点潜時には有意な加齢変化は認められなかった。50 歳以上にみられた振幅の低下は, a 波, b 波の低下に比し OPs の低下が顕著である傾向がみられた。矩形波の ON 刺激で記録した b 波と a 波との比(b/a ratio)には加齢変化はみられなかった。3 つの異なる大

さの刺激円で記録した MERG の加齢変化には有意な差はみられなかった。性差については, 各波の振幅, 頂点潜時とも有意差を認めなかった。以上から, 黄斑部の加齢変化は性差はなく, 錐体細胞のみならず, OPs の起源である網膜内層にもみられること, 中心窩と中心窩外の黄斑部の加齢変化には有意な差がないことが示唆された。(日眼会誌 101: 417-422, 1997)

キーワード: 黄斑部局所網膜電図, 正常者, 加齢変化, 性差, b/a 比

Aging and the Focal Macular Electroretinogram

Hirofumi Hayashi, Yozo Miyake, Masayuki Horiguchi, Atsuhiko Tanikawa, Mineo Kondou and Satoshi Suzuki

Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine

Abstract

Focal macular electroretinograms (MERGs) were recorded with a fundus monitor through an infrared television fundus camera in 112 eyes of 112 normal subjects (68 males, 44 females), using three stimulus spots 5°, 10°, and 15° in diameter. The amplitude and the implicit time of the a-wave, b-wave, and oscillatory potentials (OPs), and the ratio of amplitude of the b-wave to the a-wave (b/a ratio) at each stimulus spot were compared in terms of aging and sex. The amplitude of all components decreased significantly ($p < 0.01 \sim 0.05$) after the fifth decade, and there was a tendency for OPs to decrease more than the a-wave and b-wave. There was no significant effect of age on the b/a ratio and the implicit time of each component. The ratio of increase of amplitude to the enlargement of stimu-

lus spot showed no significant changes with age. There was no significant difference in each component in terms of amplitude and implicit time with sex. The decrease of amplitude of all components after the fifth decade suggests aging of the macular cones. The tendency toward decreasing OPs also suggests aging of the inner retina in the macular region. The proportional changes of amplitude recorded with three different sizes of stimulus spots indicate that there is no significant effect of aging on the fovea, parafovea, or perifovea. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 417-422, 1997)

Key words: Focal macular electroretinogram, Normal subjects, Aging, Sex, b/a ratio

I 緒 言

ヒト黄斑部から局所網膜電図(MERG)を記録し, その

成分である a 波, b 波に加え律動様小波(OPs)を分析すると, 黄斑部病態の層別診断が可能となる。さらに, 黄斑部刺激に際して, 刺激円の大きさを変化させ反応を比較

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 林 博文
(平成 8 年 10 月 17 日受付, 平成 9 年 1 月 20 日改訂受理)

Reprint requests to: Hirofumi Hayashi, M.D. Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi-ken 466, Japan
(Received October 17, 1996 and accepted in revised form January 20, 1997)

すると,fovea, parafovea, perifovea における病態の相違を把握できる場合があり,臨床疾患のより深い分析に役立つ^{1)~4)}.我々は赤外線テレビジョン眼底カメラを用いて,眼底モニター下に記録する黄斑部局所ERG (MERG)記録装置を利用し,種々の黄斑疾患について各波の振幅,頂点潜時を計測し分析を進めてきた^{5)~7)}.MERGの加齢変化については,Birchら⁸⁾の flicker 刺激による検討があるが,高頻度 flicker であるため,ERGの諸要素の分析はなされていない.今回,我々は正常者112

例112眼のMERGを記録し,各成分を分析して正常者の黄斑部機能の性差,加齢変化などを調べた.

II 方法

矯正視力1.0以上で,検眼鏡的に黄斑部に異常を認めない正常者112例112眼を対象とし,-6D以上の高度近視,糖尿病などの血管病性全身疾患,白内障あるいは白内障手術などの内眼手術の既往のある患者は除外した.男性は20~79歳,屈折度+2.0~-5.0Dで68例68眼,女性は21~82歳,屈折度+1.5~-5.0Dで44例44眼で性差を比較検討した.年齢は20~82歳に及び80歳以上は少数のため,20~60代と70歳以上の10年毎の6つの年齢層にクラス分けをして,その加齢変化について分析した.各々の年齢層の人数,男女分布は図1のごとくである.

MERG記録装置の詳細は既に報告¹⁾⁹⁾した.その内容を要約すると,記録中の眼底をモニターするため,赤外線テレビジョン眼底カメラ(キャノン社,CR-45NM)を改造し,刺激光源,背景光源,固視灯を組み込み,刺激光と背景光の強さを各々約30 cd/m²,3 cd/m²とした.背景光に関しては,カメラを通して45°の視角としたが,さらに,45°から周辺部の背景光もカメラ外部に備えつけた.局所反応記録はミドリンP®(参天製薬)で散瞳後,原則的に5 Hzの矩形波刺激(on/off=1.0)を用い,512回の平均加算を行い,40 μV以上の基線動揺は加算から除外する装置を併用した.ERG記録用電極にはBurian-Allen型双極コンタクトレンズを用い,接地電極は耳朶においた.MERG記録は,刺激スポット(円形)の大きさを直径5°,10°,15°の3段階に変化させ,その中心を常に中心窩上に

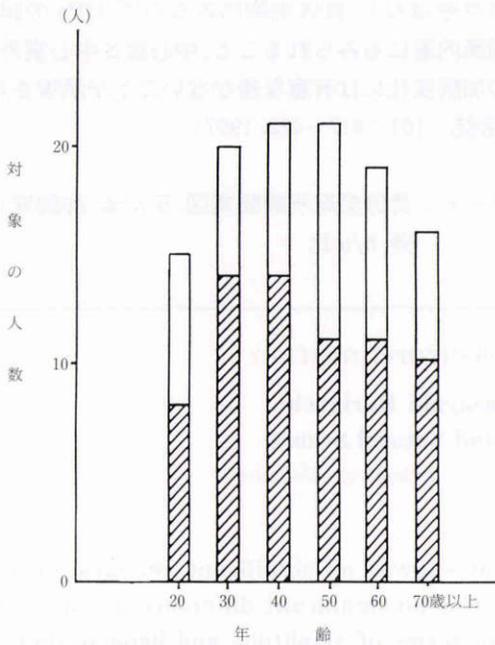


図1 対象の年齢構成.
 斜線: 男性(68人), □: 女性(44人)

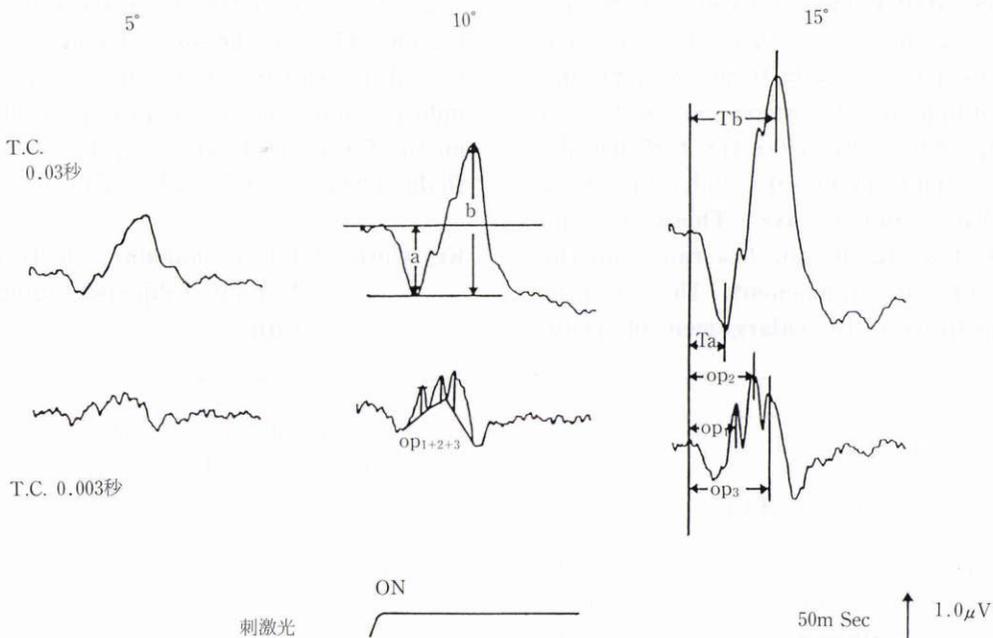


図2 a, b, OPs(律動様小波)各波の振幅と頂点潜時の計測方法.
 T.C.: 時定数, OPs: OP₁+OP₂+OP₃, Ta, Tb: a波, b波の頂点潜時

表1 黄斑部局所網膜電図の各波振幅の平均値と標準偏差 (単位 μV)

	全例	男性	女性
a波	0.55 ± 0.18	0.56 ± 0.17	0.53 ± 0.22
5° b波	1.33 ± 0.36	1.34 ± 0.39	1.32 ± 0.34
OP _s	0.59 ± 0.23	0.59 ± 0.23	0.58 ± 0.23
10° a波	1.20 ± 0.39	1.23 ± 0.41	1.14 ± 0.36
b波	2.93 ± 0.68	2.94 ± 0.72	2.91 ± 0.61
OP _s	1.35 ± 0.48	1.28 ± 0.48	1.38 ± 0.45
15° a波	2.10 ± 0.64	2.12 ± 0.52	2.06 ± 0.66
b波	4.89 ± 0.94	4.96 ± 0.96	4.76 ± 0.96
OP _s	2.72 ± 0.77	2.69 ± 0.75	2.81 ± 1.00

OP: 律動様小波

表2 黄斑部局所網膜電図の各波頂点潜時の平均値と標準偏差 (単位 mSec)

	5°	10°	15°
a波	21.9 ± 1.7	21.6 ± 1.0	21.8 ± 0.9
b波	42.8 ± 2.1	42.6 ± 1.9	42.9 ± 1.7
OP ₁	25.6 ± 1.8	25.6 ± 0.8	25.5 ± 1.0
OP ₂	31.6 ± 1.7	31.9 ± 1.1	31.6 ± 1.3
OP ₃	37.6 ± 1.7	38.3 ± 1.3	38.2 ± 1.5

置いて記録した。時定数(TC)0.03秒, high cut 100 Hz (周波数域 5~100 Hz, 減衰率 6 dB)を a 波と b 波の測定に, TC 0.003 秒, high cut 300 Hz(周波数域 50~300 Hz, 減衰率 6 dB)を OPs の測定に用いた。正常眼からの各スポットにより記録した MERG と, その振幅と頂点潜時の測定方法を図 2 に示す。

III 結果

1. 正常者の振幅, 頂点潜時の平均値と性差

112 例 112 眼の正常者の MERG の振幅と頂点潜時の平均値と, その標準偏差を求めた。振幅は表 1 の結果となり, 性差については各波とも全スポットサイズで統計学的に男女間に有意差を認めなかった。頂点潜時は表 2 の結果となり, 標準偏差も小さく, スポットサイズによる有意差も認めなかった。また, 各スポットサイズで男女間の差はなかった。5°の結果については OP₁₋₃の潜時の精度の低い症例もあるため, 確実な 95 例のみを対象とした。

2. 加齢変化

振幅は各波とも多少の差はあっても, 20~40 代で比較的大きな振幅を示し変化が少なく, 50 代で大きく低下し, 50 代以降での加齢に伴う低下は比較的緩やかであった。40 代に比し 50 代での振幅の低下には, 多くで統計学的有意差を認めたが, 他の隣り合う年代間には有意差は認められなかった(図 3~5)。頂点潜時については, 平均値の差, 標準偏差とも少なく, あらゆる隣り合う年代間に加齢変化を認めなかった(図 6)。

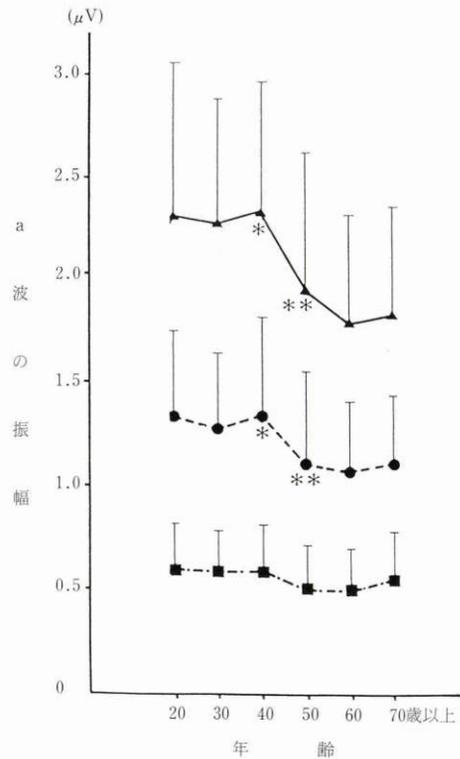


図3 年齢別の a 波の振幅の変化(平均値±標準偏差)。--: 5°刺激, ...: 10°刺激, —: 15°刺激。*と**の間有意な低下(p<0.01)

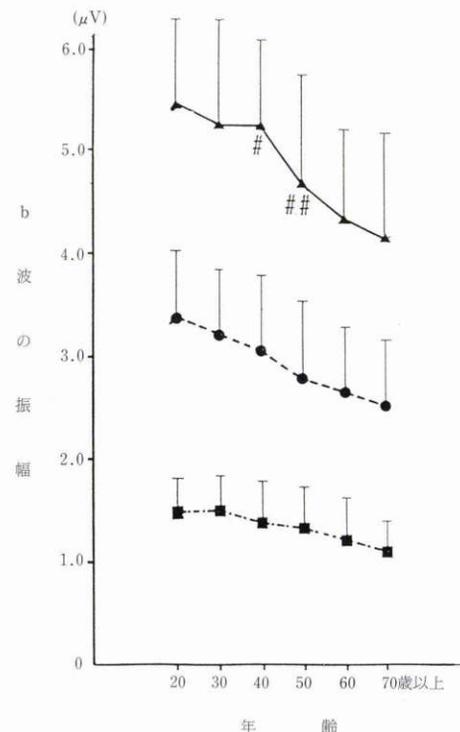


図4 年齢別の b 波の振幅の変化(平均値±標準偏差)。--: 5°刺激, ...: 10°刺激, —: 15°刺激。#と##の間有意な低下(p<0.05)

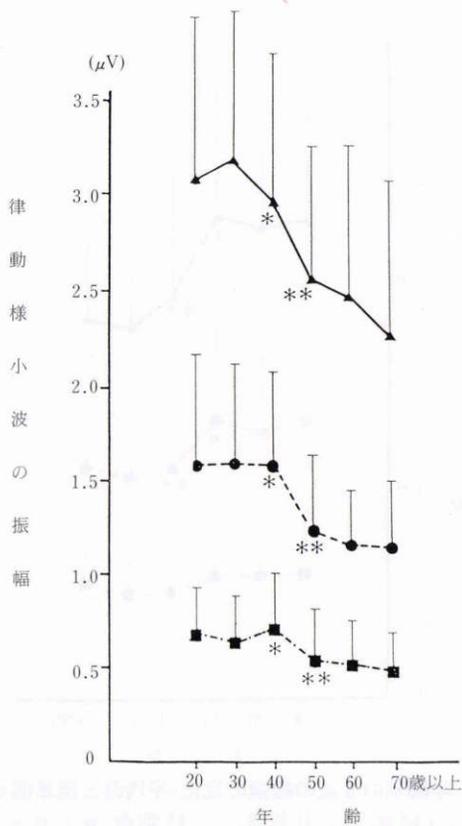


図5 年齢別のOPs波の振幅の変化(平均値±標準偏差).
 -.-: 5°刺激, ---: 10°刺激, —: 15°刺激. *と**の間に有意な低下(p<0.05)

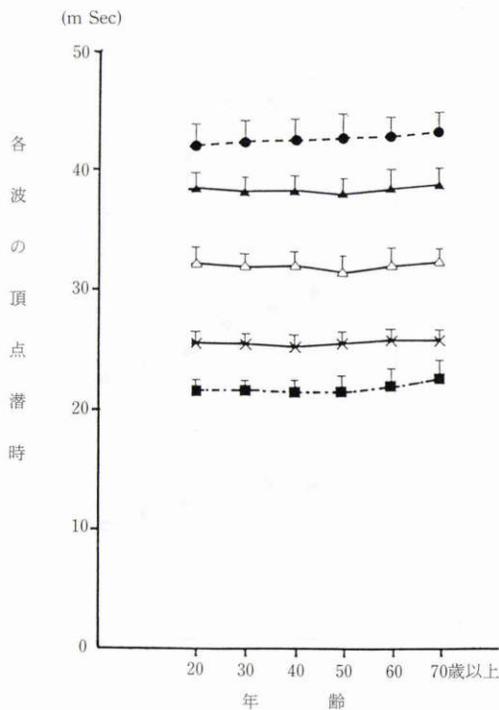


図6 年齢別の頂点潜時の変化(平均値±標準偏差).
 -.-: a波, ---: b波, —で×: OP₁, 実線で白三角: OP₂, 実線で黒三角: OP₃. あらゆる年齢間に有意差を認めない.

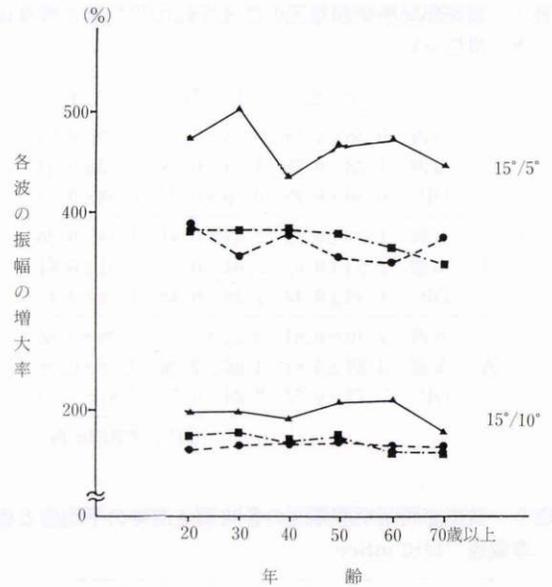


図7 刺激光面積の拡大による年齢別の各波振幅の増大率(平均値).
 -.-: a波, ---: b波, —: OPs

3. 50歳以上の高齢者群の若年者群に対する比率

20~40代の56例と50歳以上の56例の2群について、50歳を境にしてa波、b波、OPsの振幅の低下の状態を検討した。その結果、50歳以上の振幅の50歳未満の振幅に対する比率は、5°ではa波86.3%、b波では85.2%、OPs(O₁、O₂、O₃の振幅の総和)が77.5%、10°ではa波が84.9%、b波が82.6%、OPsが77.3%、15°ではa波が81.0%、b波が78.8%、OPsが75.0%であった。a波、b波の低下に比し、OPsの低下の割合は顕著であった。また、この傾向はすべてのスポットサイズに共通して認められた。

4. 刺激スポットサイズの拡大による各波振幅の増大率

中心窩を中心として、スポットサイズを5°、10°、15°と拡大した状態はfovea, parafovea, perifoveaの順にその機能をより反映するものと考えられる。a波、b波、OPs各波のスポットサイズの拡大に伴う変化を5°での振幅を100%として、その倍率を百分率で算出した。OPsの15°/5°の比率は112眼全体で472±64% (平均値±標準偏差)で、a波、b波の15°/5°の比率392±34%、384±51%に比し統計学的に有意な増大(p<0.05)を認めたが、15°/10°には各波の間で有意な差はなかった。さらにfovea, parafovea, perifoveaに加齢変化の差がみられるかを検討するため、15°/5°、15°/10°の加齢変化を10代毎にプロットして図7に示す。横軸の10代を1、縦軸の100%を1とした場合、15°/5°ではa波が-0.052、b波が-0.016、OPsが-0.036と、15°/10°ではa波が-0.014、b波が-0.0004、OPsが-0.009と傾きは0に近く、回帰直線はほぼ水平で、OPsの15°/5°で多少の変化はあるものの、他の比率は各年齢層で一定で、黄斑部の位置による加

表3 b/a ratioの平均と標準偏差

	5°	10°	15°
20代	2.68±1.05	2.75±0.79	2.59±0.74
30代	2.68±0.81	2.74±0.91	2.42±0.56
40代	2.56±0.84	2.48±0.74	2.49±0.80
50代	2.92±0.82	2.69±0.54	2.57±0.61
60代	2.89±0.83	2.62±0.68	2.56±0.55
70歳以上	2.30±0.95	2.23±0.59	2.27±0.56

齢変化にもばらつきがないことが示された。

5. b波とa波の比(b/a ratio)

b波の振幅をa波の振幅で割ったb/a ratioの平均値は2.30~2.90程度になり、5°, 10°, 15°のすべてのスポットサイズにおいて加齢変化を認めなかった。また、同一年代における各スポットサイズ間の変化をみても統計学的有意差を認めなかった(表3)。

IV 考 按

正常者112例112眼のMERGを測定し、解析することによりMERGの正常波形について、以下の点が明らかになった。加齢性黄斑部変性¹⁰⁾、特発性黄斑円孔、それに近視を伴う黄斑円孔網膜剝離など高齢で生じやすい種々の黄斑部疾患では、その発生頻度に性差がみられる。そのため、今回はまず性別による黄斑部機能の差の有無を年齢を考慮して検討したが、男女間に差はなく、今後振幅の減弱などを検討する上で性別を考慮することは不要であることが判明した。頂点潜時については、各スポットサイズ、性別で同一であり、加齢変化も認められず、標準偏差も非常に小さいことから、頂点潜時はすべての年齢の病眼の機能評価に加齢変化を考慮せずに用いることができるものと思われる。振幅の加齢変化については、各波ともすべてのスポットサイズで40代と50代の間で大きく低下し、その多くに有意差を認めた。この振幅の低下は対象とした症例が矯正視力1.0以上で、瞳孔領に有意な白内障を示す症例は除外したため、黄斑部網膜機能の加齢変化を表すものと考えられる。その結果、加齢による振幅低下がa波、b波、OPsのすべてに認められたことから、加齢変化が少なくとも視細胞(錐体細胞)に存在することが示唆される。しかし、a波、b波の加齢変化に比較してOPsの変化がより強くみられたことは、錐体細胞に加えOPsの起源であるアマクリン細胞ないしは、これとシナプスを形成する網状層間細胞(interplexiform cell)、さらには網状層間細胞がシナプスを形成する水平細胞や双極細胞などを含む後シナプス神経回路網の加齢が加わっている可能性がある¹³⁾¹⁴⁾。さらに、我々の記録方法によるMERGは、従来のフラッシュ光やフリッカー光によるMERGとは異なり、矩形波刺激を用いた記録でON刺激による反応を評価している¹⁾。近年グルタミン酸の一種であるAPB(2-amino-4-phosphonobutric acid)を用いて錐体系双極細胞のONシナプスをブロッ

クしたり¹¹⁾、PDA(±cis-2,3-piperidine dicarboxylic acid)¹²⁾あるいはKYN(kynurenic acid)¹³⁾を用いてOFFシナプスをブロックすることが可能となり、矩形波刺激による錐体系ERGの波形の再評価がなされている^{14)~17)}。その結果、従来視細胞起源と考えられていた錐体系ERGのa波には、OFF型双極細胞の機能も十分に含まれている可能性が示された。一方、ON刺激で得られるb波には、短いフラッシュ刺激により得られるb波と異なり、OFF反応であるd波の関与がなく、ON型双極細胞の機能をよく反映する。そのため、ON型、OFF型双極細胞の機能のバランスが崩れるとb波とa波の比(b/a ratio)が変化し得る。すなわち、ON型よりOFF型が大きく機能低下した場合にはb/a ratioは大きくなり、逆にOFF型よりON型が大きく機能低下した場合にはb/a ratioが低下し得る。錐体細胞の変化では各波の振幅は低下してもb/a ratioには影響はないと考えられる。今回、この2つの双極細胞の加齢変化が異なるか否かを検討するため、b/a ratioの加齢変化を検討したが、有意な変化はみられなかった。この事実は、ON型、OFF型双極細胞に有意な加齢変化の差がないことを暗示する。

さらに、刺激スポットサイズの拡大に対する各成分波の変化については、OPsの分布特性として既報通り10°, 15°間のperifovea領域でOPsの振幅の増大はa波、b波に対し有意に大きく、OPsの電位分布密度がfoveaに比しその周辺で大きくなること²³⁾より多くの症例を用いて再確認できた。また、黄斑部網膜の位置による加齢変化の相違の電気生理学的検討は、1988年にBirchら⁸⁾がflicker ERGを用いて行い、foveaの機能低下の方がparafoveaのそれより著しいとしている。しかし今回、我々の研究では、各波とも年齢別での振幅の拡大率がほぼ水平の回帰直線が示すように一定であり、perifovea領域以内では各波の起源が同様の加齢変化を示すことを表しており、Birchら⁸⁾の結果と相反するものとなった。この原因は不明であるが、高頻度flickerという我々の方法とは異なる方法により、この差が生じたのかも知れない。しかし、組織学的には周辺部錐体細胞は中心窩より加齢変化を受けやすいことが示唆されており^{18)~22)}。Birchら⁸⁾の結果とはむしろ逆である。軽度ではあるが、結果3に示すように50歳以上の高齢者群の若年者群に対する比率が、a波、b波の変化でみると5°, 10°, 15°と拡大するにつれ低い値になるのは、上述した組織学的所見と合うようであるが、今回の我々の結果では有意な差ではなく、今後さらに検討が必要である。

稿を終えるに臨み、ご指導ご校閲を賜りました栗屋 忍教授に深く感謝の意を捧げます。本論文の要旨は1995年4月20日第99回日本眼科学会(名古屋)で講演した。本研究は文部省科学研究費補助金一般研究B(研究課題番号62480362)、同B(研究課題番号04454440)、同B(研究課題番号06454496)、同B(研究課題番号08457462)の補助を受けた。

文 献

- 1) 三宅養三：黄斑部疾患の基礎と臨床，黄斑部局所ERGの研究。日眼会誌 92：1419—1449, 1988.
- 2) Miyake Y, Shiroyama N, Ota I, Horiguchi M：Oscillatory potentials in electroretinograms of the human macular region. Invest Ophthalmol Vis Sci 29：1631—1635, 1988.
- 3) Miyake Y：Macular oscillatory potentials in humans. Doc Ophthalmol 75：111—124, 1990.
- 4) Miyake Y：Layer-by-layer analysis of macular diseases with objectively measured visual functions. Jpn J Ophthalmol 34：225—238, 1990.
- 5) 城山敬康，三宅養三：中心性漿液性脈絡網膜症の黄斑部局所ERG。日眼会誌 94：1048—1056, 1990.
- 6) 杉田信太郎，三宅養三：特発性黄斑円孔の黄斑部局所網膜電図。日眼会誌 98：609—615, 1994.
- 7) 石川 恵，三宅養三，城山敬康：高度近視眼の黄斑部局所ERGの分析。日眼会誌 94：1040—1047, 1990.
- 8) Birch DG, Fish GE：Focal cone electroretinograms：Aging and macular disease. Doc Ophthalmol 69：211—220, 1988.
- 9) Miyake Y, Yanagida K, Yagasaki K：Subjective scotometry and recording of local electroretinograms and visual evoked response. System with television monitor of the fundus. Jpn J Ophthalmol 25：438—448, 1981.
- 10) Gass JDM：Stereoscopic Atlas of Macular diseases, Diagnosis and Treatment CV Mosby, St Louis, 22—23, 1977.
- 11) Slaughter MM, Miller RF：2-amino-4-phosphonobutric acid：A new pharmacological tool for retina research. Science 211：182—185, 1981.
- 12) Slaughter MM, Miller RF：Bipolar cells in the mudpuppy retina use an excitatory amino acid neurotransmitter. Nature 303：537—538, 1983.
- 13) Slaughter MM, Miller RF：An excitatory amino acid antagonist blocks cone input to sign-conserving second-order retinal neurons. Science 219：1230—1232, 1983.
- 14) Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M：On-and-off-response in photopic electroretinogram in complete and incomplete types of congenital stationary night blindness. Jpn J Ophthalmol 31：81—87, 1987.
- 15) Sieving PA：Photopic ON-and-OFF pathway abnormalities in retinal dystrophies. Trans Am Ophthalmol Soc 91：701—773, 1993.
- 16) Bush RA, Sieving PA：A proximal retinal component in the primate photopic ERG a-wave. Invest Ophthalmol Vis Sci 35：635—645, 1994.
- 17) 三宅養三：ON網膜とOFF網膜。神眼 12：459—466, 1995.
- 18) Gao H, Hollyfield JG：Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 33：1—17, 1992.
- 19) Weleber RG：The effect of age on human cone and rod ganzfeld electroretinograms. Invest Ophthalmol Vis Sci 20：392—399, 1981.
- 20) Van Norren D, Van Meel GJ：Density of human cone pigments as a function of age. Invest Ophthalmol Vis Sci 26：1014—1016, 1985.
- 21) Kilbride PE, Hutman LP, Fishman M, Read JS：Foveal cone pigment density difference in the aging human eye. Vision Res 26：321—325, 1986.
- 22) Keunen JEE, Van Norren D, Van Meel GJ：Density of foveal cone pigments at older age. Invest Ophthalmol Vis Sci 28：985—991, 1987.