

## 多局所網膜電位図における黄斑部機能の加齢性変化

安齋 要, 森 圭介, 太田 昌孝, 村山耕一郎, 米谷 新

埼玉医科大学眼科学教室

## 要 約

多局所網膜電位図(multifocal ERG)を用い, 正常篤志者 32 名 32 眼における眼底後極部の局所応答の加齢性変化を検討した。解析は得られたすべての波形の総和, 中心部 2 度・8 度の波形の平均応答密度を求め, 最初の陰性波と陽性波の振幅, 潜時と年齢との関係について検討した。その結果, 網膜各部位における局所応答の振幅は, 加齢に伴い低下する傾向がみられた。特に, 中心部 2 度・8 度の平均応答密度の振幅は年齢と統計学的に有意な相関関係が認められた。潜時では総波形および中心部 8 度の平均

応答密度において年齢との間に統計学的に有意な相関関係があったが, 中心部 2 度では変異が大きく, 有意な相関は認めなかった。以上の事実から, 黄斑部網膜の機能は他の領域に比べ加齢により低下する傾向のあること, 加えて multifocal ERG の解析には加齢による変化を考慮し, 解析する必要があることが示された。(日眼会誌 102: 49—53, 1998)

キーワード: 多局所網膜電位図, 加齢性変化

## Aging of Macular Function as seen in Multifocal Electoretinograms

Kaname Anzai, Keisuke Mori, Masataka Ota, Koichiro Murayama and Shin Yoneya

Department of Ophthalmology, Saitama Medical School

## Abstract

Multifocal electoretinograms were recorded from 32 eyes of 32 young and aged healthy volunteers to investigate the change in electrophysiological functions with age in the central, nasal, temporal, superior, and inferior retina. The amplitude and latency of the first negative and positive waves were analyzed statistically in correlation with age. In all regions, amplitudes of focal responses tended to diminish with age. There was significant inverse correlation between

amplitude and age in the central retina at 2 and 8 degrees, but no significant correlation was found in the other regions. These facts suggest that the macular retina tends to show functional deterioration with age when compared with other retinal areas. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 49—53, 1998)

Keywords: Multifocal electoretinogram, Aging

## I 緒 言

網膜黄斑部の機能評価は, 眼科臨床において根幹を成す重要な問題である。特に近年, 黄斑円孔, 糖尿病網膜症における黄斑浮腫, 黄斑前線維症など, 種々の黄斑疾患に対して積極的な外科的治療が試みられるようになり, 客観的な方法での黄斑部機能の評価の必要性が増している。機能評価の方法として, 心理物理学的方法と他覚的評価のできる電気生理学的方法があり, 前者においては近年走査型レーザー検眼鏡(SLO)によるスコトメトリーが開発され, 網膜局所における網膜閾値の測定が可能となってきた。一方, 黄斑部の電気生理学的评价は, 従来から黄斑局所網膜電位図が記録されていたが, ノイズや散乱光の影響の他, 記録電位が小さいなどの理由で, そ

の臨床応用は限られており, 特定の施設でのみ記録されているのが現状であった。近年, Sutter ら<sup>1)2)</sup>によって研究, 開発された多局所網膜電位図(multifocal ERG)は, 従来の局所網膜電位図(ERG)の問題点を解決するため, 刺激法, 記録法ともに新しい概念のもとに考案された検査法であり, 局所 ERG の検査を容易にし, 広く臨床応用されることが期待されている。この方法では, 黄斑部のみの刺激ではなく, 複数の部位を同時に複数回刺激しながらコンピュータでそれぞれの部位の電位を同時に抽出し, 記録することが可能である。この装置の有用性については, すでに名古屋大学のグループにより報告<sup>3)4)</sup>されているが, まだその臨床応用は緒についたばかりであり, この装置で得られたデータの評価についての検索はまだ十分になされていないのが現状である。

別刷請求先: 350-04 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38 埼玉医科大学眼科学教室 安齋 要  
(平成 9 年 3 月 21 日受付, 平成 9 年 8 月 2 日改訂受理)

Reprint requests to: Kaname Anzai, M.D. Department of Ophthalmology, Saitama Medical School, 38 Morohongo, Moroyama-machi, Iruma-gun, Saitama-ken 350-04, Japan

(Received March 21, 1997 and accepted in revised form August 2, 1997)

今回我々は、種々の眼底疾患に対して臨床応用を始めるに当たりまず、その対照となる健常眼の黄斑部の multifocal ERG を記録し、特に年齢による影響につき検討し、興味深い結果を得たので報告する。

## II 対象および方法

対象は、細隙灯顕微鏡検査、眼圧検査、ならびに倒像鏡眼底検査で明らかな眼病変のない、矯正視力 1.0 以上の正常篤志者 32 名 32 眼とした。男性 18 名、女性 14 名、年齢は 14~76 歳(平均 44 歳)で、屈折値は  $-5.0 \sim +1.5$  (平均  $-0.9$ ) ジオプターであった。各年齢の内訳は、10 代 3 眼、20 代 7 眼、30 代 5 眼、40 代 4 眼、50 代 4 眼、60 代 6 眼、70 代 3 眼であった。対象者には検査の目的と方法を十分に説明し、同意を得た上で測定を開始した。

測定およびその解析には multifocal ERG (VERIS®, TOMEY) を用いた。Multifocal ERG の刺激は CRT テレビモニター (GDM-2038®, SONY) 上に呈示された同心円状に配列された六角形から成る 103 個の要素を用いて行った。この六角形要素の面積は Sutter<sup>1)</sup> の原法に従っており、正常者においてすべての局所応答の振幅がほぼ等しくなるように決められている。刺激野は視角約  $40^\circ \times 50^\circ$  で、刺激頻度は特殊な疑似ランダム系列に従って  $1/2$  の確率で 75 Hz に白黒に点滅する。テレビモニターの平均輝度は  $71 \text{ cd/m}^2$ 、コントラストは 95% であった。

測定は明るい部屋(照度約 60 lux)で、モニターの輝度が安定した後開始した。検査に当たって検眼はミドリ P® (参天製薬) で極大散瞳、角膜曲率半径を測定後、+3 ジオプターの加入された 2 極式コンタクトレンズ電極を装着し、反対眼は遮蔽した。接地電極は、銀盤皿状電極を用いて耳朶に装着した。また、個々の屈折異常に応じて、矯正レンズによる補正を行い、被検者とモニター画面の距離は正視眼の 30 cm を基準に、各屈折値に応じて調節した。操作部のモニターで雑音が少ないこと、および刺激画面全域が明視できていることを確認の上測定を開始した。4 分間の測定時間中は被検者に画面中央の固視点を見るように指示し、30 秒ごとに小休止をし、固視の変動による波形の乱れが 30 秒間の測定で 3 回以上みられた場合には測定結果は除外し、再測定を行った。導出した電位は時定数 0.01 秒、high cut 100 Hz で増幅し、Sutter<sup>1)</sup> の方法によりコンピューターを用いて局所応答を算出した。

算出された 103 か所の局所応答は解析用プログラムにより、すべての波形を総和する方法 (All Traces)、上鼻側、下鼻側、上耳側、下耳側に 4 分割する方法 (Quadrants)、さらに、同心円状に分割する方法 (Rings) によって網膜中心部 2 度および 8 度の特定の網膜部位の単位面積当たりの平均応答密度 (応答密度換算表示:  $\text{nV/deg}^2$ ) を求めた。波形の評価は、上記のごとくグループ化された網膜の

単位面積当たりの各波形の最初の陰性波を N1、最初の陽性波を P1 とし、それぞれの振幅および潜時について検討した。図 1 に全応答波形の総和の波形の例を示すが、N1 の振幅は基線から陰性波の底点までとし、P1 の振幅は N1 の底点から陽性波の頂点までとした。また、潜時は刺激開始時間から N1 の底点、および P1 の頂点までをそれぞれの潜時として計測した。

## III 結果

30 歳以下の 10 人を若年者群、60 歳以上の 9 人を高齢者群として、全応答波形の総和の P1 および N1 の振幅を比較すると、若年者群でそれぞれ  $21.5 \pm 2.45$  (平均値  $\pm$  標準誤差)  $\text{nV/deg}^2$ 、 $7.28 \pm 0.85 \text{ nV/deg}^2$ 、高齢者群で  $19.2 \pm 1.45 \text{ nV/deg}^2$ 、 $6.96 \pm 0.56 \text{ nV/deg}^2$  となり、両者には有意差は認められなかった (図 2)。

一方、図 3 に示すように、中心部 2 度と 8 度の平均応答を求め、P1 および N1 波形の振幅を比較すると、いずれも高齢者では振幅が低下傾向にあることがわかった。

表 1 に各網膜部位の平均応答密度の P1 および N1 の潜時、振幅を求め、年齢との相関について検討した結果を示す。網膜中心部 40 度の範囲の全応答波形の振幅には年

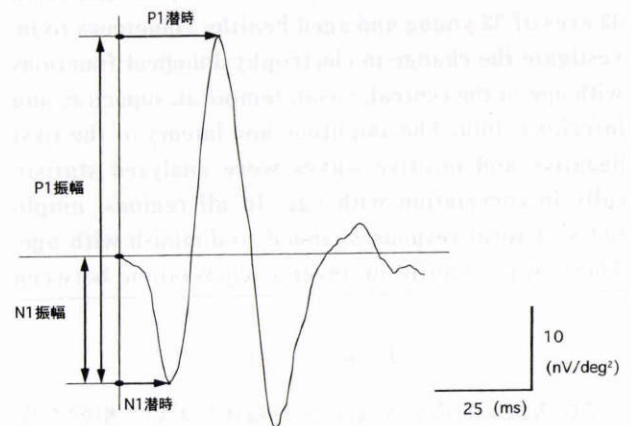


図 1 多局所網膜電位図 (multifocal ERG) で得られた全応答波形の総和の波形。

P1 : 最初の陽性波, N1 : 最初の陰性波。

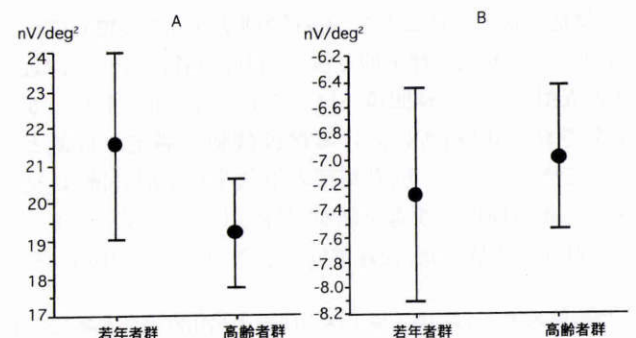


図 2 各群における全応答波形の総和 (平均値  $\pm$  標準誤差)。A : P1 振幅 ( $p > 0.1$ )、B : N1 振幅 ( $p > 0.1$ )。いずれも統計学的に有意差は認めない。

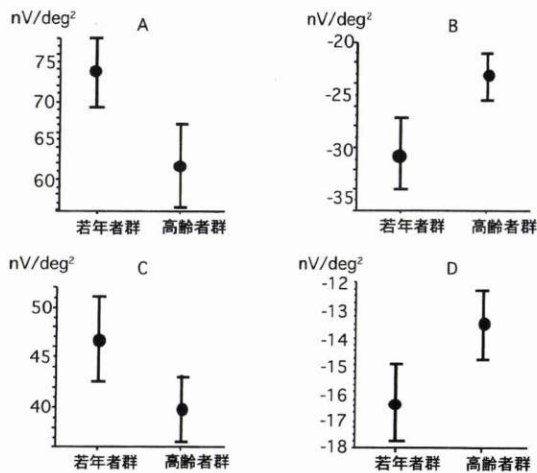


図3 各群における中心部平均応答密度.

A: 中心部 2 度の P1 振幅 ( $p < 0.05$ ), B: 中心部 2 度の N1 振幅 ( $p < 0.05$ ), C: 中心部 8 度の P1 振幅 ( $0.05 < p < 0.1$ ), D: 中心部 8 度の N1 振幅 ( $0.05 < p < 0.1$ ).

齢との間に有意な相関関係は見出せなかったが、潜時は P1, N1 潜時ともに統計学的に有意な相関関係を認めた。一方、中心部 2 度と 8 度における平均応答密度の P1 および N1 の振幅と年齢には有意な相関が認められた。しかし、潜時の比較では中心部 8 度で年齢との間に統計学的に有意な相関関係を認めたが、2 度で有意な相関関係は認められなかった(図 4~6)。上鼻側、下鼻側、上耳側、下耳側に 4 分割し、各部位での応答の平均応答密度を求め、P1 および N1 の振幅と年齢の関係の相関係数は、いずれも統計学的に有意な相関関係は認められなかった。

#### IV 考 按

局所 ERG の記録は、特に黄斑部疾患などの病態生理を客観的に評価する上で、重要な検査方法となることが期待されるが、今日まで技術的な問題点があり、なかなか臨床で応用、記録されることが少なかった。Multifocal ERG は 1991 年に Sutter らにより新しい概念に基づき考案・設計された器械で、網膜局所の応答を一度に多くの網膜部位から検出できるようになっているが、未だ臨床的な応用は限られたものとなっている。今回の正常者での検索から、網膜の各部位とも加齢に伴い局所応答は減弱する傾向にあることが明らかとなった。この加齢性変

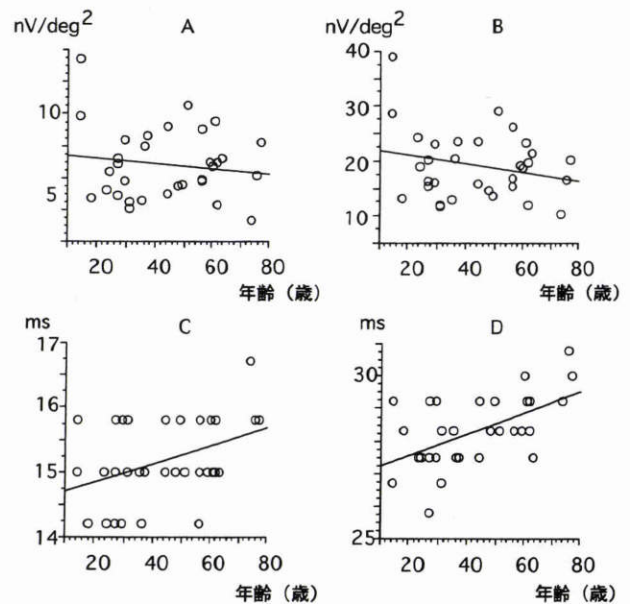


図4 全応答波形の総和と年齢の関係.

A: N1 振幅, B: P1 振幅, C: N1 潜時, D: P1 潜時, N1 潜時と P1 潜時は統計学的に有意な相関が認められたが、N1 振幅と P1 振幅は統計学的に有意な相関が認められなかった。

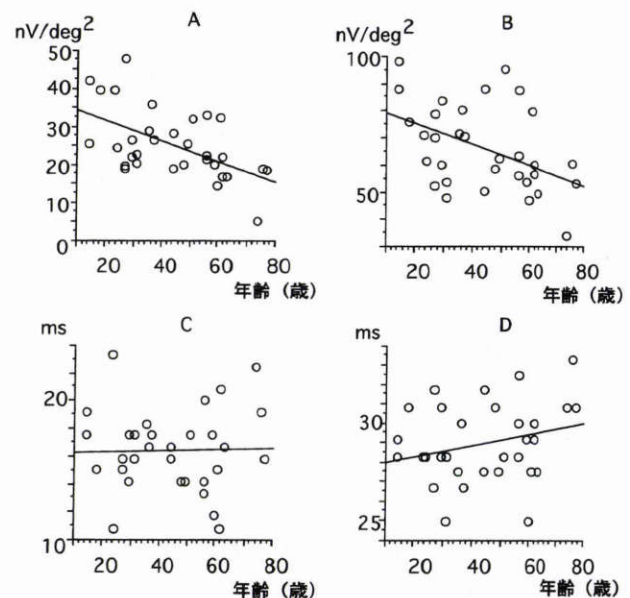


図5 中心部 2 度の平均応答密度と年齢の関係.

A: N1 振幅, B: P1 振幅, C: N1 潜時, D: P1 潜時, N1 振幅と P1 振幅は統計学的に有意な相関が認められたが、N1 潜時と P1 潜時は統計学的に有意な相関が認められなかった。

表 1

|                | N1 の振幅               | P1 の振幅               | N1 の潜時               | P1 の潜時               |
|----------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 全応答波形の総和       | 0.133 ( $p > 0.1$ )  | 0.235 ( $p > 0.1$ )  | 0.395 ( $p < 0.05$ ) | 0.557 ( $p < 0.01$ ) |
| 中心部 2 度の平均応答密度 | 0.554 ( $p < 0.01$ ) | 0.456 ( $p < 0.01$ ) | 0.029 ( $p > 0.1$ )  | 0.254 ( $p > 0.1$ )  |
| 中心部 8 度の平均応答密度 | 0.406 ( $p < 0.05$ ) | 0.383 ( $p < 0.05$ ) | 0.537 ( $p < 0.01$ ) | 0.384 ( $p < 0.05$ ) |

N1: 最初の陰性波, P1: 最初の陽性波

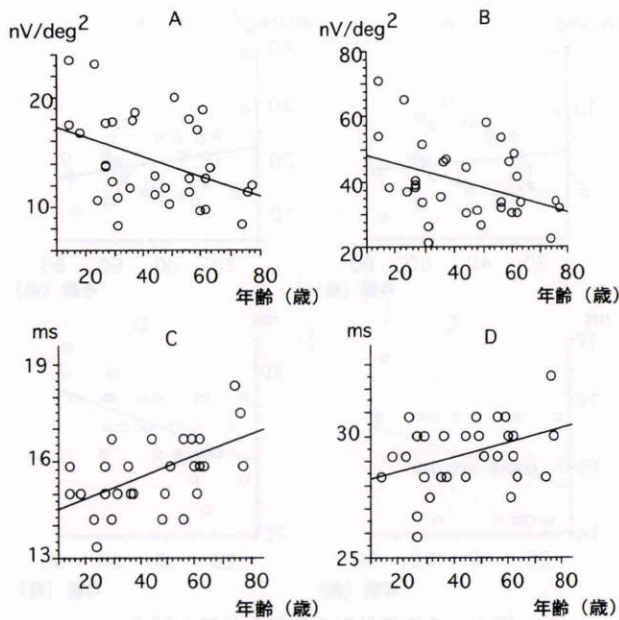


図6 中心部8度の平均応答密度と年齢の関係。

A: N1 振幅, B: P1 振幅, C: N1 潜時, D: P1 潜時, すべてに統計学的に有意な相関が認められた。

化は黄斑部において特に顕著であり、応答強度は加齢とともに有意に低下することが証明された。これらの事実は、網膜の加齢性変化が機能的に黄斑部に現れやすいことを意味しており、網膜の老化を知る上で重要なものと考えられる。加えて、multifocal ERG の解析には、加齢性変化を念頭に入れる必要があると思われる。

これまでも多くの研究者によって網膜の加齢性変化については研究され、報告されている。すなわち、網膜の形態的变化では光受容器細胞の錐体および杆体の細胞数の減少に部位による違いがあり、特に、黄斑部の錐体数は年齢による違いは少なく一定である一方、杆体は年齢とともに減少傾向が認められている<sup>5)~7)</sup>。Densitometry による実験では、von Norren ら<sup>8)</sup>は年齢に相関する変化は認めないと報告しているが、斎藤ら<sup>9)</sup>は中心部1度の測定で中心窩錐体色素の再生時定数の有意な延長を認めたと報告した。Weleber ら<sup>10)</sup>が1981年にガンツフェルド刺激装置を用いて行った結果では、年齢との相関がみられたのは scotopic ERG の b 波振幅だけで、photopic ERG の振幅には認められなかったと報告した。一方、局所 ERG は Birch ら<sup>11)</sup>が刺激野3度のフリッカー刺激を用いて検討した結果、年齢とともに振幅の減少があることを報告した。また、Bagolini ら<sup>12)</sup>は黄斑部局所 ERG と年齢の関係を検討し、年齢と相関した振幅の低下を報告している。今回我々の得た結果は、Sutter らの開発した multifocal ERG を用いて解析したものである。この解析ソフトではグループ化された反応の振幅や潜時を計測しているが、一つ一つのセルからの反応を計測し平均化することとは、原理上の相違があり、測定結果に影響を与えている可能性も否定できない。従来の ERG の刺激方法や波形解

析に違いがあり、multifocal ERG の結果の解釈について今後さらに検討の余地があるが、今回の結果については従来の報告と同様の傾向が得られている。このように種々の異なる検査方法により、加齢に伴う黄斑機能の変化が示唆されているもの、未だ明確な答えは得られていない。

Multifocal ERG の結果からは、全応答の総和では年齢による振幅の減少は認められなかったものの、中心部2度および8度の平均応答密度の振幅と年齢には有意な相関関係がみられたこの事実は、網膜の錐体系において受容器細胞の数的な減少は認められなくても、中枢側の神経細胞などに機能的あるいは数的な変化が生じていることを示唆しているものと考えられる。特に、その変化は網膜中心部において明白であった。一方、中心40度の範囲では統計学的に有意な変化は認められなかったが、全応答の総和の N1 および P1 の潜時には年齢の増加とともに潜時の延長を認めており、網膜全体でも質的な変化は微少ながら起こっているものと考えられる。

Multifocal ERG で得られた P1, N1 波の起源についても現在のところ不明である。近藤ら<sup>13)14)</sup>は、各波形はフリッカー刺激で得られた波形と非常に類似していると報告しており、また、臨床例の報告をみても同様に、従来の photopic ERG でみられた a 波、b 波とは異なるコンポーネントであろうと報告している。この点では、今回の我々の結果も P1, N1 波に質的な違いは認められなかった。

年齢の増加とともに中間透光体の混濁の影響が問題となるが、被検者では細隙灯顕微鏡で混濁を認めず、年齢による水晶体核による影響は特に短波長側に大きいと報告<sup>15)</sup>されており、この点でも水晶体核が multifocal ERG の振幅に与える影響は少ないと考えられる。

黄斑部疾患において、他覚的に黄斑機能評価が行えることは非常に興味深い。multifocal ERG を用いる方法は、固視の問題など信頼性においてはまだ問題がある。測定時間は長いほど、より安定した結果が得られるが、臨床で行うには被検者の負担が大きく、協力が得にくい。患者の固視を確認しながらの測定も行われているが、まだ試験的な段階である。今後広く臨床応用するには、まだいくつかの改良点が必要であると考えられるが、今回の結果から少なくとも multifocal ERG を記録した際には、得られた波形の振幅、潜時には加齢の影響があることを踏まえて評価する必要があることが示された。

## 文 献

- 1) Sutter EE, Tran D: The field topography of ERG components in man. 1. The photopic luminance response. Vis Res 32: 433-446, 1992.
- 2) Baseler HA, Sutter EE, Klein SA, Carney T: The topography of visual evoked response properties across the visual field. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 90: 65-81, 1994.

- 3) 近藤峰生, 三宅養三, 堀口正之, 鈴木 聡, 伊藤逸毅, 谷川篤宏: 正常者における多局所網膜電図の応答密度の検討. 日眼会誌 100: 810—816, 1996.
- 4) 谷川篤宏, 堀口正之, 近藤峰生, 三宅養三, 鈴木 聡: Acute idiopathic blind spot enlargement (AIBSE) と multiple evanescent white dot syndrome (MEWDS) における multifocal electroretinogram (ERG). 神眼 13: 21—25, 1996.
- 5) Gao H, Hollyfield JG: Aging of the human retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 33: 1—17, 1992.
- 6) Curcio CA, Millican CLM, Allen KA, Kalina RE: Aging of the human photoreceptor mosaic: Evidence for selective vulnerability of rods in central retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 34: 3278—3296, 1993.
- 7) Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk-Zmija M: Retinal photoreceptor density decreases with age. Ophthalmology 102: 1853—1859, 1995.
- 8) von Norren D, Van Meel GJ: Density of human cone pigments as a function of age. Invest Ophthalmol Vis Sci 26: 1014—1016, 1985.
- 9) 斎藤 昭, 三宅養三, 王景雪, 矢ヶ崎克哉, 松本泰一, 堀尾直市, 他: Foveal cone densitometer と中心窩錐体色素の加齢変化. 日眼会誌 99: 212—219, 1995.
- 10) Weber RG: The effect of age on human cone and rod ganzfeld electroretinograms. Invest Ophthalmol Vis Sci 30: 392—399, 1981.
- 11) Birch DG, Fish GE: Focal cone Electroretinograms: Aging and macular disease. Doc Ophthalmol 69: 211—220, 1988.
- 12) Bagolini B, Porciatti V, Falsini B, Scalia G, Neroni M, Moretti G: Macular electroretinogram as a function of age of subjects. Doc Ophthalmol 70: 37—43, 1988.
- 13) 近藤峰生, 堀口正之, 三宅養三, 鈴木 聡, 谷川篤宏: 高頻度ランダム光刺激が網膜電図に及ぼす影響について. 眼紀 47: 531—535, 1996.
- 14) 近藤峰生, 三宅養三, 堀口正之, 鈴木 聡, 谷川篤宏: X 染色体劣性網膜分離症における multifocal ERG. 網膜脈絡膜萎縮研究班, 平成 7 年度研究報告書: 217—218, 1996.
- 15) 堀口正之, 鈴木 聡, 三宅養三: 短波長錐体(青錐体), 長中波長錐体(赤緑錐体)網膜電図の加齢による変化. 日本の眼科 67: 21—24, 1996.