

多局所網膜電図を用いた糖尿病黄斑浮腫に対する 硝子体手術後の網膜機能評価

細川 瑞, 坂上 憲史, 本宮 数浩, 大橋 裕一, 宮本 二美, 石川 明邦

愛媛大学医学部眼科学教室

要 約

目 的：多局所網膜電図を用いた糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術後の網膜機能評価。

対象と方法：糖尿病黄斑浮腫に対して硝子体手術を施行した5例8眼について、術前後の視機能変化を視力検査、眼底検査、蛍光眼底検査、多局所網膜電図などにより比較検討した。

結 果：術後視力は、3眼で改善、2眼で不変、3眼で悪化した。黄斑領域の第1陽性波の振幅(P1振幅)は術後一過性に低下したが、徐々に改善した。周辺領域のP1振幅は術直後から低下し、術後3、6か月には術前に比べて有意な低下をみた($p < 0.05$, Wilcoxon検定)。P1波の潜

時は、黄斑領域、周辺領域ともに術後一過性の延長をみたが、経過とともに短縮した。

結 論：今回の症例では、視力とP1振幅、P1潜時の間には相関関係はみられなかった。周辺領域のP1振幅の低下に、後部硝子体剥離作製時の網膜障害が関与している可能性は否定できず、今後さらなる検討が必要であると思われた。(日眼会誌 103:464—469, 1999)

キーワード：多局所網膜電図、糖尿病黄斑浮腫、硝子体手術、第一陽性波振幅、網膜機能評価

Use of the Multifocal Electroretinogram to Evaluate Retinal Function after Pars Plana Vitrectomy for Diabetic Macular Edema

Mizuho Hosokawa, Kenji Sakagami, Kazuhiro Hongu, Yuichi Ohashi
Fumi Miyamoto and Harukuni Ishikawa

Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine

Abstract

Purpose : Multifocal electroretinograms (multifocal ERGs) were performed to evaluate retinal function in patients with diabetic macular edema.

Materials & Methods : Eight eyes of 5 patients underwent pars plana vitrectomy for diabetic macular edema. Multifocal ERGs, fundus examinations, and fluorescent angiographies were done both before and after the operation.

Results : Post-operative visual acuity was improved by two or more lines in 3 eyes. In multifocal ERGs, the amplitude of the positive wave (P1) from the macular area decreased transiently after surgery ($p < 0.05$), but it improved with the passage of time. The P1 amplitude from the peripheral area

was decreased throughout the observation period of six months ($p < 0.05$). For both areas, the P1 latency was increased significantly ($p < 0.05$) at one month post-operatively, and then decreased.

Conclusion : These findings are consistent with the possibility that the surgical method, especially removal of the posterior cortical vitreous, can cause retinal damage. (J Jpn Ophthalmol Soc 103 : 464—469, 1999)

Key words : Multifocal ERGs, Diabetic macular edema, Pars plana vitrectomy, The amplitude of positive wave (P1), Valuation of retinal function

I 緒 言

糖尿病黄斑浮腫は視機能に大きな影響を与える重大な

糖尿病合併症の一つであるが、1992年にLewisら¹⁾が本症に対する硝子体手術の有効性を報告して以来、我が国でもいくつかの追試^{2)~4)}がみられ、館ら⁵⁾により多数例

別刷請求先：791-0295 愛媛県温泉郡重信町志津川 愛媛大学医学部眼科学教室 細川 瑞
(平成9年8月13日受付,平成11年1月26日改訂受理)

Reprint requests to: Mizuho Hosokawa, M.D. Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine, Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime 791-0295, Japan
(Received August 13, 1997 and accepted in revised form January 26, 1999)

の長期経過も報告されている。糖尿病黄斑浮腫の定量的解析法として、林ら⁶⁾はレーザー走査トモグラフィーを格子状光凝固術後の機能評価法として、辻川ら⁷⁾は scanning laser ophthalmoscope (SLO) microperimetry を、中村ら⁸⁾、八木ら⁹⁾は自動視野計を用いてその有用性を報告している。しかし、糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術後の視力以外の機能検査としては、館ら¹⁰⁾がコントラスト感度の変化を報告しているのみである。これらは、いずれも自覚的検査法であるという限界があり、より客観的な解析が可能な他覚的検査法の出現が望まれていた。

局所網膜電図は網膜の他覚的、局所的検査法として以前から研究報告¹¹⁻¹⁴⁾されており、近年では Terasaki らにより黄斑下出血例¹⁵⁾や黄斑円孔例¹⁶⁾に対する硝子体手術の評価に用いられている。しかし、使用機器の特殊性、測定手技の煩雑さなどから、一般の眼科診療の場では普及していない。これに対し、1992年 Sutter ら¹⁷⁾によって開発された多局所網膜電図は一般の眼科医でも比較的容易に測定可能で、結果が三次元トポグラフィとしてわかりやすく表示されるため、患者への説明にも有用である。中でも、各局所の網膜電図を個別に測定可能という特徴から、黄斑部網膜機能の評価法として大きな期待が寄せられている。事実、我々¹⁸⁾は特発性黄斑円孔の硝子体手術症例の術前後の視機能の評価に多局所網膜電図が有効であることを明らかにし、横山ら¹⁹⁾、司ら²⁰⁾は多数例についてその有用性を詳細に検討している。今回、我々は他覚的検査法の一つである多局所網膜電図を用いて糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術症例の術前後の視機能評価を行ったので報告する。

II 対象と方法

1. 対象

対象は、愛媛大学眼科において1996年2月～11月の

期間に同一術者が硝子体手術を施行し、多局所網膜電図を術後3か月以上継続して測定できた糖尿病黄斑浮腫症例5例8眼(男性3例、女性2例)である。年齢は55～63歳までの平均59.6歳。症状発現から手術までの期間は3～12か月までの平均8.1か月、術後経過観察期間は4～12か月までの平均7.8か月であった。後部硝子体未剥離は全例でみられず、8眼中7眼は汎網膜光凝固後に黄斑浮腫が発症・増悪した症例であった。蛍光眼底検査では全例にびまん性黄斑浮腫があった。8眼中7眼では術前に硬性白斑の黄斑沈着があり、そのうちの6眼では白斑は1/4乳頭径を超えていた。

2. 手術方法

手術は型どおり3ポート作製後に硝子体切除を行った後、硝子体カッターあるいはバックフラッシュニードルを用いて後部硝子体剥離の作製を試み、全例で乳頭前グリア輪の剥離を得た。また、バックフラッシュニードルで硝子体皮質の残存の有無を確認し、残存している症例では可能な限り除去した。1眼で汎網膜光凝固を施行し、8眼でガスタンポナーデを施行した。いずれの症例も白内障は軽度であったが、55歳を越える症例が大半であり、術後の核白内障進行が予期された。そのため、白内障手術を8眼中6眼で同時施行した。白内障手術は自己閉鎖創、超音波乳化吸引術で行い、全例眼内レンズを挿入した。

3. 評価方法

以上の症例について、術前および術後経時的に視力、眼底検査、蛍光眼底検査、多局所網膜電図(VERIS-III, MA-YO社)などを行い、結果を比較検討した。

多局所網膜電図の測定は、全例とも散瞳下、屈折異常のある症例では矯正下で、通常の明室で行った。測定条件は刺激エレメント数を103個、測定時間を30秒×8回(計4分)とし、電極はコンタクト型電極(京都コンタクト)を使用した。多局所網膜電図の評価には網膜応答密度と第一

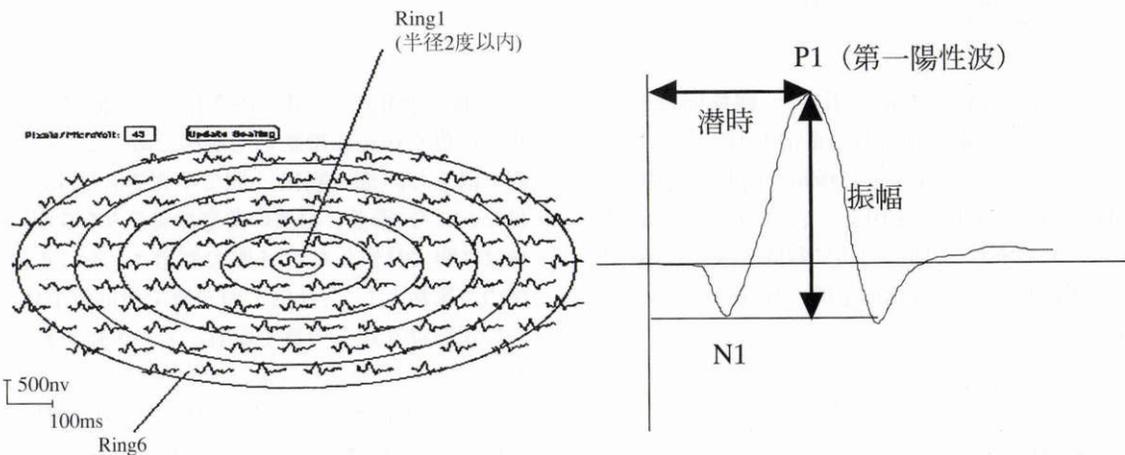


図1 領域の分割方法と第一陽性波(P1)の潜時・振幅の定義。

同心円状にリング1領域とリング6領域の各波形の第一陽性波(以下、P1)の振幅と潜時を計測した。

表 1 各症例の経過

症例	左右	性	年齢	視力				黄斑部浮腫			黄斑部白斑			
				術前	術後			術後			術前	術後		
					1か月	3か月	6か月	1か月	3か月	6か月		1か月	3か月	6か月
1	左	男	55	0.6	0.8	0.9	1.2	軽快	消失	消失	なし	なし	なし	なし
1	右	男	55	0.6	0.6	0.4	—	軽快	消失	—	あり	増悪	増悪	—
2	左	男	60	0.06	0.03	0.1	0.3	軽快	軽快	軽快	あり	不変	不変	軽快
2	右	男	60	0.2	0.4	0.3	—	軽快	軽快	—	あり	不変	軽快	—
3	左	女	58	0.15	0.2	0.15	0.04	軽快	軽快	軽快	あり	増悪	増悪	増悪
4	右	女	62	0.3	0.03	0.06	0.05	軽快	消失	消失	あり	増悪	増悪	増悪
5	右	男	63	0.04	0.09	0.1	0.3	不変	不変	不変	あり	増悪	不変	軽快
5	左	男	63	0.1	0.3	0.1	—	軽快	軽快	—	あり	増悪	不変	—

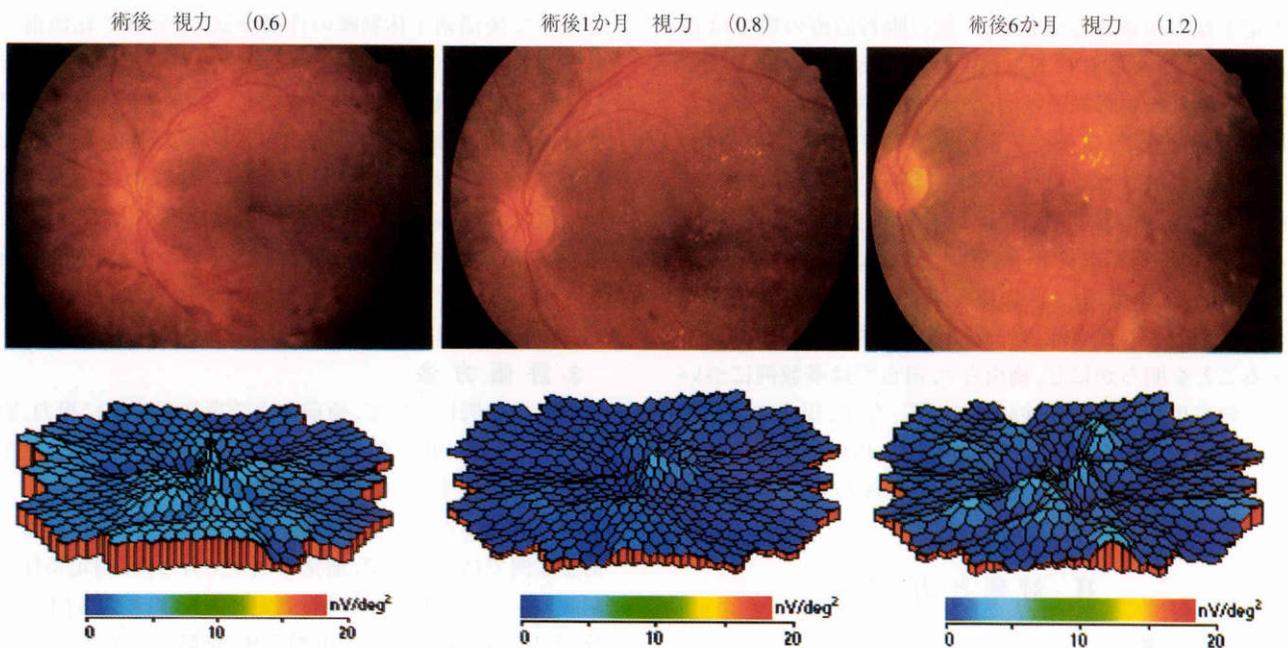


図 2 症例 1 左眼の術前・術後の眼底写真と多局所網膜電図三次元トポグラフィ。

この症例では術後浮腫は消失し、視力は(1.2)にまで改善したが、多局所網膜電図の網膜応答密度は低く、三次元トポグラフィで黄斑部を頂点とする峰形の形状は得られなかった。他のすべての症例においても、得られた網膜応答密度はこの症例と同様の結果であった。

陽性波(以下、P1)の潜時、振幅を用いた。網膜応答密度は、ソフトウェアに添付されていた正常人のテンプレート波形を用いて算出した。P1波の振幅と潜時の定義、得られた網膜電図の領域区分を図1に示す。中心の元素をリング1領域とし、同心円状に領域を区分し、最周辺部をリング6領域とした。統計学的な検討は Wilcoxon 検定を用いた。

III 結 果

1. 術 後 経 過

表1に全症例の経過を呈示する。視力は視力表の2段階を基準として、術後1か月では4眼で改善、2眼で不変、2眼で悪化した。最終的には3眼で改善、2眼で不

変、3眼で悪化した。視力が悪化した3眼は、いずれも黄斑の白斑が術後に増悪した症例であった。黄斑浮腫は、3眼で消失し、5眼で軽快、1眼で不変であり、増悪した症例はなかった。術前に白斑の黄斑沈着をみた7眼のうち、白斑は3眼で軽快したが、4眼で経過とともに増悪した。術中の合併症として、症例1の左眼で後部硝子体剥離作製時に視神経乳頭上の新生血管からの出血が起こったが、灌流圧を上げることにより止血することが可能であった。術後合併症として、症例5の左眼で鋸状縁断裂による周辺部の網膜剥離を手術から1週間後にみた。通常の強膜バックリング術により復位した。また、症例1の右眼で、術後1か月以上経過してから硝子体出血が起こったが、自然に吸収された。

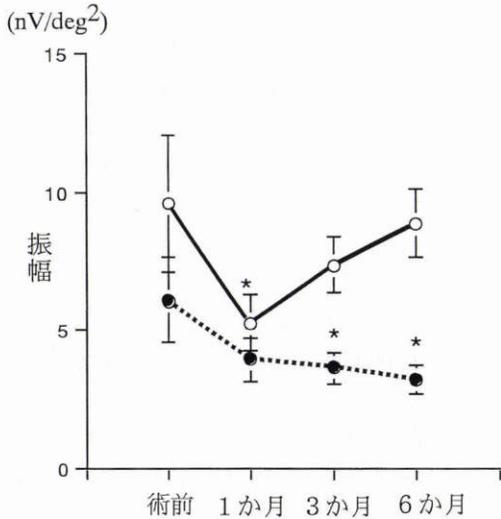


図 3 P1 波の振幅の経時的変化.

○：リング1領域のP1振幅，●：リング6領域のP1振幅，*：p<0.05，エラーバーは標準誤差を示す。

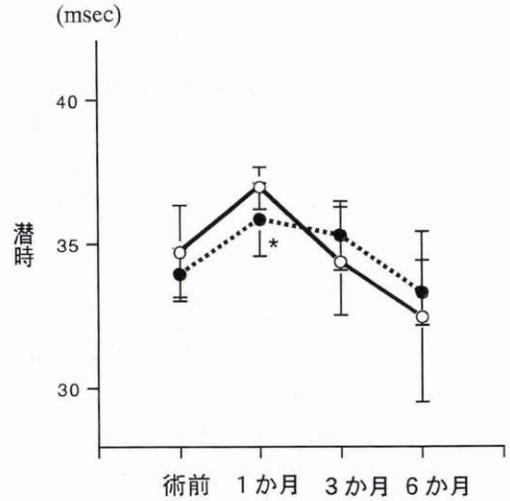


図 4 P1 波の潜時の経時的変化

±1.6 nV/deg², 3 か月 7.6 ± 1.7 nV/deg², 6 か月 9.7 ± 1.8 nV/deg² であった。

術後3か月以降は不変悪化群の振幅が改善群を上回っているが、これは不変悪化群の中に、術前後とも振幅が異常に大きい症例が1例含まれていたためと思われる。この症例では、リング1領域の振幅およびベースラインとなるリング6領域の振幅も他の症例に比べて大きかった。このように、多局所網膜電図の結果は個体差が大きいため、個体間の比較は難しい²⁰⁾。しかし、症例をいくつかの群に分けて統計処理するためには、何らかの方法で個体間の比較をする必要がある。一つの解決法として、周辺に比べて黄斑部がどの程度高い機能を持っているかを知るために、リング6領域の振幅に対するリング1領域の振幅の比を評価した。視力改善群の振幅の比は、術前 2.0 ± 0.3 nV/deg², 術後1か月 2.4 ± 0.7 nV/deg², 3か月 2.8 ± 0.7 nV/deg², 6か月 3.0 ± 0.5 nV/deg² に対して、不変悪化群の振幅の比は、術前 1.3 ± 0.3 nV/deg², 術後1か月 1.2 ± 0.3 nV/deg², 3か月 1.9 ± 0.5 nV/deg², 6か月 2.7 ± 0.1 nV/deg² であった。いずれの経過においても、両群の間に有意な差はなかった。

全症例のリング1領域およびリング6領域のP1波の潜時を図4に示す。リング1領域の潜時は術後1か月で延長しており、その後、経過とともに短縮した。術後6か月では術前よりも短縮していたが有意差はなかった。リング6領域の潜時は、術後1か月で有意な低下(p<0.05)をみたが、その後は経過とともに短縮した。視力改善群のリング1領域の潜時は、術前 36.1 ± 3.6 (平均値 ± 標準誤差) msec, 術後1か月 37.7 ± 2.7 msec, 3か月 35.6 ± 5.6 msec, 6か月 36.3 ± 4.6 msec, 不変悪化群の群の潜時は、術前 33.9 ± 1.6 msec, 術後1か月 36.6 ± 0.6 msec, 3か月 33.7 ± 0.2 msec, 6か月 30 ± 3.8 msec であったが、両群の間に有意差はなかった。

2. 網膜応答密度の検討

術後視力が最も良好であった症例1の左眼術前後の眼底写真と多局所網膜電図による網膜応答密度の三次元トポグラフィを供覧する(図2)。これは、術前術後とも黄斑部に硬性白斑をみず、術後も速やかに浮腫が消失した症例で、術後最高視力1.2, 最終視力0.9と良好な結果を得た。しかし、網膜応答密度の三次元トポグラフィでは、黄斑部を頂点とする山形の形状が僅かにみられただけで、良好な術後視力を反映したものではなかった。また、全体の網膜応答密度は小さなままであった。他の6例において得られた網膜応答密度の三次元トポグラフィも同様の傾向を示した。

3. 測定波形のP1波の潜時・振幅の検討

全症例のリング1領域、リング6領域のP1波の振幅の経時的変化を図3に示す。リング1領域の振幅は、術後1か月で統計学的に有意に低下していたが(p<0.05)、その後、経過とともに改善した。しかし、リング6領域の振幅は術直後から低下し、術後3および6か月で術前に比べて有意な低下をみた(p<0.05)。各症例の振幅の変化を、術前の振幅の20%を基準に検討すると、リング1領域では改善3眼、不変1眼、悪化3眼、リング6領域では不変1眼、悪化7眼であった。先ほどの症例1の左眼のリング1領域の振幅は、術前14.9 nV/deg², 術後1か月6.2 nV/deg², 3か月8.7 nV/deg², 6か月9.4 nV/deg²と術後低下したものの、経過とともに改善しつつあった。症例を視力改善群と不変悪化群に分けて検討した。視力改善群のリング1領域の振幅は、術前 10.2 ± 2.5 (平均 ± 標準誤差) nV/deg², 術後1か月 5.8 ± 0.4 nV/deg², 3か月 7.0 ± 1.2 nV/deg², 6か月 7.7 ± 1.7 nV/deg², 視力不変悪化群の振幅は、術前 9.24 ± 4.4 nV/deg², 術後1か月 5.1

IV 考 按

今回の我々の電気生理学的な検討は、黄斑領域の振幅および潜時、その周辺領域の潜時は術直後に著明に低下するものの、その後は経過とともに改善し術後6か月には術前のレベルに戻っており、手術侵襲や術後炎症により網膜機能が一時的に低下していたことを示している。しかし、周辺領域の振幅は術直後に低下し、その後も改善することがなかった。経過観察期間が短いことも考慮しなければならないが、周辺領域に不可逆性機能低下が起こっている可能性も否定できない。

有馬は²¹⁾糖尿病網膜症の硝子体手術前後のフラッシュ網膜電図、フリッカー網膜電図の変化を検討している。その中で、後部硝子体剥離が術前から完成しており、網膜剥離が存在せず、術中に汎網膜光凝固を施行しなかった症例では、振幅の術前後の変化はなかったとしている。これに対して、後部硝子体剥離が術前に未完成であった症例では、振幅が有意に減少しており、術中の後部硝子体剥離作製時の網膜障害の可能性を指摘している。また、Ezraら²²⁾は黄斑円孔に対する硝子体手術に伴う視野欠損の報告の中で、後部硝子体皮質の除去時の網膜神経繊維層への障害を問題にしている。ただ、網膜内層の障害であるため、彼らが施行した局所網膜電図では視野欠損に一致した変化はみられていない。彼らが指摘するように、網膜硝子体界面での手術操作による障害は、網膜外層というよりは網膜内層に起こると考えられる。しかし、有馬そして我々の今回の検討から考えれば、糖尿病網膜症のように高度の虚血性変化のある網膜では、手術操作による障害が網膜内層にとどまらず、網膜外層にまで及んでいる可能性も否定できない。

多局所網膜電図では個体あるいは測定ごとの差があるため、測定値をそのまま統計学的に処理することが難しい。我々は解決策の一つとして測定した領域の周辺部をベースラインとして、そのベースラインに比べて黄斑領域がどの程度の機能を有しているかを評価する differential map を報告¹⁸⁾した。黄斑円孔に対する硝子体手術のように、そのベースラインが術前後で大きく変化しない症例では、この検討法は有用であると考えているが、今回の症例のように術前後でベースラインが大きく変化する症例では正確な検討ができない。今後、多局所網膜電図の検討例が増え、統計学的な検討を要する機会が増えてくるのに備えて、より良い検討法を考えなければならない。また、糖尿病網膜症などのように潜時の延長が予想される症例では、正常人のテンプレート波形を基にした網膜応答密度、三次元マップによる評価は意味をなさないので注意が必要である。網膜応答密度は正常人のテンプレート波形と糖尿病患者の測定波形を経時的に掛け合わせて算出されるが、潜時が大きく異なる場合はお互いの波形が打ち消し合う形となり、網膜応答密度が小さくな

ると考えられる。

糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術については、館ら⁹⁾が多数例について検討している。以前から指摘されているように、視力に最も影響を与えるのは硬性白斑の黄斑沈着の有無であり、我々の症例でも術後に良好な視力を得ることができたのは、術前に黄斑沈着のなかった1眼のみであった。視力改善例3眼は、いずれも術後に黄斑沈着をみないあるいは軽快した症例であったことは、視力と黄斑沈着が密接な関係にあることを改めて示している。視力悪化例4眼は、いずれも黄斑沈着が悪化した症例であったが、館ら²³⁾が指摘しているように硬性白斑の黄斑沈着の消失、視力の改善にはかなりの時間を要する症例も多く、今回の我々の症例には、回復過程にある症例が多く含まれていると思われる。しかし、術後視力が極めて悪い2眼は術前から黄斑沈着はあったものの、程度は軽く術前視力は今回の症例の中では悪くない症例であった。術後の黄斑沈着の悪化に伴い視力が低下しており、このような症例の手術適応については再考を要する。

今回の我々の症例では、視力と多局所網膜電図との間には相関関係がみられず、視力に絡めて黄斑機能を評価するという点では有用性を証明することはできなかった。しかし、術後にリング6領域の振幅が経過とともに徐々に低下したのに対して、黄斑領域であるリング1領域の振幅は術後一過性に低下するものの、経過とともに改善したことは興味深い。視力は中心窩という極めて狭い領域の状態、特に硬性白斑の有無によって大きく左右される一方で、多局所網膜電図のリング1領域は中心窩よりも広い領域を測定しているため、視力と多局所網膜電図の結果が一致しなかったのではないかと考えている。また、低視力症例に対する多局所網膜電図の測定結果の信頼性も考えなければならない。低視力は本検査に重要な固視に影響を与えるからである。どの程度の低視力まで、本検査が有用であるかは重要な問題である。

手術操作、特に後部硝子体剥離の作製の網膜に与える影響は、今後この手術を続けていく上で考えなければならない重要な課題である。手術操作が網膜に与える影響をSLO microperimetryあるいは視野測定などの局所機能的検査、レーザー走査トモグラフィの形態的検査により検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV: Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloid traction. *Ophthalmology* 99: 753—759, 1992.
- 2) 池田恒彦, 瓶井資弘, 壇上真次, 田野保雄: 糖尿病硝子体手術後の黄斑症の改善. *臨眼* 47: 1161—1167, 1993.
- 3) 館奈保子, 荻野誠周: 糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術. *あたらしい眼科* 11: 1077—1081, 1994.

- 4) **Tachi N, Ogino N**: Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 122: 258—260, 1996.
- 5) 館奈保子, 荻野誠周, 近藤瑞枝: 糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術の長期成績. *眼紀* 47: 248—254, 1994.
- 6) 林 康人, 池田誠宏, 佐藤圭子, 太田真理子, 岩崎哲也, 松岡久美子, 他: レーザー走査トモグラフィーを用いた糖尿病黄斑浮腫の定量的解析. *眼紀* 47: 145—148, 1996.
- 7) 辻川元一, 斉藤喜博, 井上智之, 本倉雅信, 不二門尚, 石本一郎, 他: 格子状光凝固術の SLO microperimetry による検討. *眼紀* 47: 37—41, 1996.
- 8) 中村智子: 糖尿病黄斑浮腫に対する格子状網膜光凝固後の中心視野変化—長期経過について—. *眼紀* 46: 592—598, 1995.
- 9) 八木加寿子, 鈴木隆次郎: 糖尿病黄斑症における光凝固後の中心視野. *臨眼* 49: 1155—1158, 1995.
- 10) 館奈保子, 近藤瑞枝, 荻野誠周: 糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術後のコントラスト感度改善. *眼紀* 46: 43—48, 1995.
- 11) **Jacobson JH, Kawasaki K, Hirose T**: The human electroretinogram and occipital potential in response to focal illumination of the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 8: 545—556, 1969.
- 12) **Nagata M, Honda Y**: Macular ERG in central serous retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 15: 9—16, 1971.
- 13) **Hirose T, Miyake Y, Hara A**: Simultaneous recording of electroretinogram and visual evoked response. Focal stimulation under direct observation. *Arch Ophthalmol* 95: 1205—1208, 1977.
- 14) **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.
- 15) **Terasaki H, Miyake Y, Kondo M, Tanikawa A**: Focal macular electroretinogram before and after drainage of macular subretinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 123: 207—211, 1997.
- 16) **Terasaki H, Miyake Y, Kondo M, Ito Y, Horiguchi M**: Focal macular electroretinograms before and after successful macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 125: 204—213, 1998.
- 17) **Sutter EE, Tran D**: The field topography of ERG components in man. 1. The photopic luminance response. *Vision Res* 32: 433—446, 1992.
- 18) 細川 瑞, 坂上憲史, 大橋裕一, 石川明邦, 清岡博士: Multifocal ERG (VERIS) による黄斑円孔硝子体手術例の評価. *臨眼* 51: 1225—1229, 1997.
- 19) 横山顕子, 直井信久, 新井三紀, 丸岩 太, 澤田 惇: 黄斑円孔の多局所網膜電図. *眼紀* 48: 841—844, 1997.
- 20) 司 英杰, 青柳康二, 岸 章治: 黄斑円孔の手術前後視機能の多局所網膜電図による評価. *臨眼* 51: 1775—1782, 1997.
- 21) 有馬美香: 糖尿病網膜症の硝子体手術術前術後の網膜電図の比較. *日眼会誌* 101: 575—583, 1997.
- 22) **Ezra E, Arden GB, Riordan-Eva P, Aylward GW, Gregor ZJ**: Visual field loss following vitrectomy for stage 2 and 3 macular holes. *Br J Ophthalmol* 80: 519—525, 1996.
- 23) 館奈保子, 荻野誠周, 近藤瑞枝: 糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術後の黄斑沈着吸収について. *眼紀* 47: 1209—1215, 1996.