

## 多局所網膜電図波形に対する加齢の影響

鍋島 隆司

岩手医科大学医学部眼科学教室

## 要 約

目的：多局所網膜電図(m-ERG)を広く臨床に用いるために、m-ERGの一次核および二次核成分波形に対する加齢の影響を検討した。

対象と方法：Visual evoked response imaging system (VERIS III)を用いて、56名(年齢12~79歳平均44.2歳)93眼(屈折0~-0.3D)からm-ERG波形を記録した。一次核成分の最初の陽性波P1、二次核成分の第二と第三番目の陽性波P2およびP3の応答密度および頂点潜時に対する加齢の影響を検討した。

結果：50代以上では、加齢に伴い、P1およびP2

の応答密度は有意に減少し、P1、P2およびP3の頂点潜時は有意に延長した。

結論：この結果から、研究および臨床における網膜機能の検討にm-ERGを用いる場合には、加齢の影響を考慮する必要があることが推定された。(日眼会誌104:547-554,2000)

キーワード：加齢, 多局所網膜電図, VERIS, 網膜電図, 網膜

## The Effects of Aging on the Multifocal Electroretinogram

Takashi Nabeshima

Department of Ophthalmology, Iwate Medical University School of Medicine

## Abstract

**Purpose** : In order to use multifocal electroretinogram (m-ERG) for clinical assessment, we investigated the effects of aging on waves of the first and second order kernels of the m-ERG.

**Subjects and Methods** : m-ERGs were recorded from 93 eyes (refractive error 0~-3.0 D) of 56 normal subjects (range 12~79, mean 44.2±20.7 years of age) using the Visual Evoked Response Imaging System (VERIS Science®, version 3.0.1). We analyzed effects of aging on the response densities and the peak latencies of the first positive wave (P1) of the first order kernel and the second and third positive waves (P2 and P3) of the second order kernel.

**Results** : The response densities of the P1 and P2 waves significantly decreased, and the peak latencies of the P1, P2 and P3 were significantly prolonged ( $p<0.05$ ) in the subjects above 50 years old.

**Conclusion** : The results suggested that the aging effect on the m-ERG should be considered when evaluating retinal function using m-ERGs in basic and clinical studies. (J Jpn Ophthalmol Soc 104:547-554,2000)

**Key words** : Aging, Multifocal electroretinogram, VERIS, Electroretinogram, Retina

## I 緒 言

網膜機能の他覚的評価方法として長い研究の歴史を有する網膜電図(electroretinogram, ERG)は、さまざまな記録方法が開発されてきた。現在も研究および臨床に広く用いられている全視野刺激(以下、full-field)ERGは網膜全体の応答を捕える方法として有用であり、その記録手技も比較的容易である。しかし、full-field ERGは網膜

全体の中の局所部位の機能評価には適していない。そこで、網膜局所の機能を評価する方法として局所ERGが開発された<sup>1)2)</sup>が、その手技は容易ではなく、現時点では広く臨床に普及しているとはいえない。

近年、Sutterら<sup>3)</sup>が独自の数学的理論に基づいて開発した多局所網膜電図(multifocal ERG, m-ERG)記録法は、眼底後極部の視角約50°の範囲を多数の六角形の要素に区分けし、その各要素からのERGを同時に記録す

別刷請求先：020-8505 盛岡市内丸19-1 岩手医科大学医学部眼科学教室 鍋島 隆司  
(平成11年12月6日受付,平成12年3月8日改訂受理)

Reprint requests to: Takashi Nabeshima, M.D. Department of Ophthalmology, Iwate Medical University School of Medicine, 19-1 Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

(Received December 6, 1999 and accepted in revised form March 8, 2000)

ることが可能な方法である。その記録手技も比較的容易であるので、研究および臨床に広く応用され始めている。さらに m-ERG の記録装置では、記録された波形(一次核成分)に特殊な演算を用いることによって、網膜内層の機能を多く反映すると推測されている二次核成分の解析も可能である。近年は二次核成分を検討することによって、緑内障<sup>4)</sup>あるいは糖尿病網膜症<sup>5)6)</sup>などの疾患における網膜内層の機能を評価する方法が研究されており、その臨床応用が期待されている。しかし、m-ERG の記録条件は各施設で一定ではなく、したがって、m-ERG を構成する各波の正常値も確立されているわけではない。

一方、従来から ERG 波形は近視度および加齢の影響を受けて変化すると多くの報告があり、m-ERG 波形についても同様のことが考えられる。したがって、m-ERG 波形に対する近視ならびに加齢の影響を検討することが、m-ERG の研究および臨床応用には不可欠である。すでに、m-ERG 一次核成分に対する加齢の影響を安斎ら<sup>7)</sup>が、近視による影響を Kawabata ら<sup>8)</sup>や著者ら<sup>9)</sup>が、また、二次核成分に対する近視の影響について著者ら<sup>9)</sup>が報告している。しかし、二次核成分に対する加齢の影響を検討した報告はない。そこで、今回 m-ERG 波形の一次核成分のみならず、二次核成分に対する加齢の影響を検討したので報告する。

## II 対象と方法

被検者には世界医師会のヘルシンキ宣言に基づいて研究内容を説明し、インフォームド・コンセントを得た。

対象は、細隙灯顕微鏡および倒像検眼鏡検査で、前眼部、中間透光体および眼底に初発白内障以外の眼科的異常所見がなく、屈折が 0~3.0 D、(平均値±標準偏差:  $-0.72 \pm 0.90$  D)で、矯正視力が 0.7 以上の正常者 56 名 93 眼とした。初発白内障は核性の混濁のみとし、車軸状の混濁があるものは対象に含まれていない。年齢は 12~79 歳、平均  $44.2 \pm 20.7$  (平均値±標準偏差)歳である。対象を年齢によって 10 代毎に分けた。10, 20, 30, 40, 50, 60 および 70 代の対象数は各々、8 名 16 眼, 7 名 12 眼, 8 名 15 眼, 4 名 6 眼, 7 名 11 眼, 14 名 23 眼および 8 名 10 眼である。これらの各年代の屈折値の平均はそれぞれ  $-0.67 \pm 0.82$ ,  $-1.94 \pm 1.14$ ,  $-0.89 \pm 0.96$ ,  $-0.54 \pm 0.58$ ,  $-0.38 \pm 0.63$ ,  $-0.50 \pm 0.77$  および  $-0.65 \pm 0.68$  D であり、各年代の屈折値の間に有意な差はない。

被検眼の裸眼および矯正視力を測定後に、ミドリ P<sup>®</sup> の点眼によって散瞳し、散瞳後の屈折値をレフラクトメータ (RM-6000, TOPCON 社製) で測定した。その後、0.4% 塩酸オキシプロカイン (ベノキシル<sup>®</sup>) および 4% リドカイン塩酸塩 (キシロカイン<sup>®</sup>) の点眼で麻酔し、+3.0 D の二極式コンタクトレンズ型角膜電極 (京都コンタクトレンズ社製) をスコピゾール<sup>®</sup> を塗布して装着

し、電極と角膜との間に気泡が混入していないことを確認して電極をテープで固定した。散瞳後に測定した屈折値の等価球面度数のレンズを眼前に置いて屈折を矯正し、その度数に合わせて刺激画面と顎台との距離を近藤ら<sup>10)</sup>の方法によって調整した。接地電極は銀盤皿状電極を右側の耳朶に装着した。他眼は遮閉した。

光刺激、網膜応答の記録および解析には Visual Evoked Response Imaging System III (VERIS III<sup>®</sup>, トーメー社製) を用いた。刺激は、17 インチの CRT モニター (SONY 社製) の画面上に、白と黒の六角形の刺激エレメント 61 個を、垂直方向の視角は約 40°, 水平方向は約 50° の範囲に同心円状に配列し、各エレメントをバイナリー m 系列<sup>11)</sup>による疑似ランダム信号によって 75 Hz の頻度で白黒を反転させて行った。刺激画面の輝度は黒が 5 cd/m<sup>2</sup> 以下、白が 200 cd/m<sup>2</sup> とし、平均輝度は黒と白とが 1/2 の確率で反転するので約 100 cd/m<sup>2</sup> である。画面上の背景の輝度は約 100 cd/m<sup>2</sup> とした。検査室内は 252 lux の明るさであり、被検者をこの室内光で記録の開始前に約 15 分間明順応した。

記録中は被検者に刺激画面中心の点状の固視点を注視させた。記録時間は 30 秒間を 1 回の単位とし、その記録を 16 回行い、計 8 分とした。記録中は、被検者に体動や瞬目、眼球運動などを行わないように指示して、記録への noise の混入を防いだ。30 秒の記録時間の間に、応答波形の振幅がモニター画面を振り切る大きな noise が 3 回以上混入した場合には、その回の記録を再度行った。記録した応答は、low cut frequency 10 Hz, high cut frequency 300 Hz の bandpass filter を用い、増幅器 (Model 12 A5C<sup>®</sup>: Astro Med Inc 製) で増幅した。

得られた波形の解析は、VERIS の解析ソフトである Veris Science<sup>®</sup>, version 3.0.1 を用い、61 個のエレメントからの網膜応答電位の総和 (All traces) の波型、および中心窩から等距離の ring 状の網膜部位からの波形を加算した Rings 波形について行った。Rings は図 1 に示したように、画面中心部の視角約 3.2° の 1 個のエレメントから記録された 1 個の波形を Ring 1 とし、視角 3.2°~6.8° の 6 個, 6.8°~11.2° の 12 個, 11.2°~16.4° の 18 個, 16.4°~25° の 24 個のエレメントによって生じた応答をそれぞれ加算平均した波形をそれぞれ Ring 2, 3, 4, 5 とした。

一次核成分は、最初の陽性波である P1 について、二次核成分では、網膜外層からの応答であるとされている retinal component (RC)<sup>12)</sup> に類似した波形として P2、および網膜内層からの応答を多く含むとされている optic nerve head component (ONHC)<sup>12)</sup> に類似した波形として P3 (図 1) について、それぞれ基線から各波形の頂点までを応答密度とし、また刺激開始から各波形の頂点までの時間を頂点潜時として計測した。

波形の解析に際しては、signal to noise ratio (S/N 比)

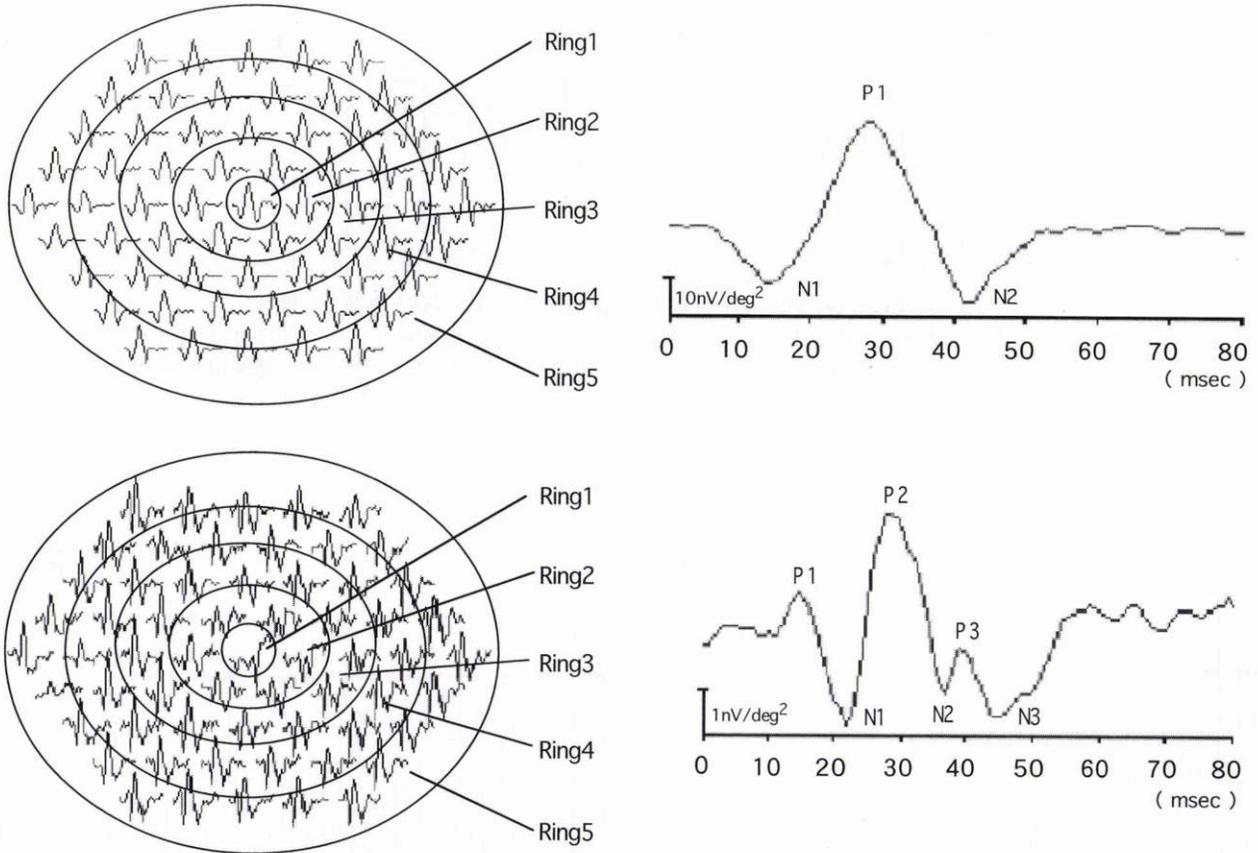


図 1 20 代男性の左眼の多局所網膜電図波形。

左側上段は一次核, 下段は二次核成分の波形. 右側は左側の波形をすべて加算平均した All trace 波形. 上段が一次核, 下段が二次核成分. 陽性波を P, 陰性波を N とし, 出現する順に P1, P2, P3, N1, N2, N3 とした.

の改善を目的とした spatial averaging 処理は行っていないが, 混入した noise を波形から削除する artifact removal を一度行った.

各年代間の有意差検定には ANOVA 解析を用い,  $p < 0.05$  を有意差ありとした. また, 年齢と応答密度および頂点潜時との相関関係の検討にはピアソン相関係数を用い, 相関係数  $R \geq 0.4$  を相関関係ありとした.

### III 結 果

図 1 に 20 代の男性の左眼から記録した m-ERG の実際の波形を示した. 図の左側の上段が一次核成分で, 下段が二次核成分の波形である. 刺激範囲のすべての波形を加算平均した All trace 波形を右側に示した. 上段が一次核成分, 下段が二次核成分の波形である.

All trace 波形と Rings 波形について, それぞれ一次核成分の P1, 二次核成分の P2 および P3 の応答密度および頂点潜時の検討結果を以下に示す.

#### 1. 一次核成分

##### 1) All trace 波形

一次核成分の All traces 波形の P1 応答密度について, 年代毎の平均値  $\pm$  標準偏差を図 2 A に示した. 年代別にみると, 10, 20, 30, 40, 50, 60 および 70 代の応答密度の平

均はそれぞれ  $15.53 \pm 3.86, 17.84 \pm 2.57, 16.31 \pm 3.01, 16.90 \pm 3.56, 14.55 \pm 3.76, 12.01 \pm 3.15$  および  $10.34 \pm 3.90$  nV/deg<sup>2</sup> であり, 40 代まではほぼ変化がなかったが, 50 代以降は直線的に低下した. 特に 60 および 70 代がそれよりも若い年代に比較して有意 ( $p < 0.05$ ) に小さかった. また, 年齢と P1 応答密度の間の相関係数 R は 0.504 であり, 年齢と P1 応答密度には統計学的に有意な相関があった.

All trace 波形の一次核成分の P1 頂点潜時について, 年代毎の平均値  $\pm$  標準偏差を図 2 B に示した. 年代別にみると, 10, 20, 30, 40, 50, 60 および 70 代における頂点潜時の平均はそれぞれ  $26.66 \pm 0.93, 26.55 \pm 0.35, 26.27 \pm 1.04, 27.78 \pm 1.38, 26.82 \pm 0.97, 26.95 \pm 1.02$  および  $27.48 \pm 1.59$  msec で, 40 代と 70 代が潜時が最も遅く, 40 代が 10, 20, 30 代との間で, 70 代が 20, 30 代との間で有意 ( $p < 0.05$ ) に延長していた. しかし, 年齢と P1 頂点潜時の間の相関係数は 0.265 で, 相関性はなかった.

##### 2) Rings 波形

Ring 1~5 の P1 波形の応答密度について, 年代毎の平均値  $\pm$  標準偏差を図 3 A に示した. 応答密度は Ring 2~5 において 10~40 代までは変化なく, 50 代以降は直線的に低下し, 50, 60, 70 代ではそれより若い年代に比較し

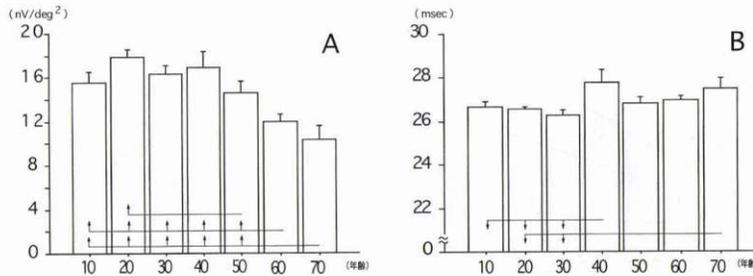


図2 一次核成分, All trace 波形 P1 の応答密度, 頂点潜時と年齢との関係.

A: 年代別にみた応答密度の平均値と標準偏差. 横軸は年齢, 縦軸は応答密度. 上向き矢印は, その年代の値が有意に大きい(以下のグラフも同様)ことを示す. B: 年代別にみた頂点潜時の平均値と標準偏差. 横軸は年齢, 縦軸は頂点潜時. 下向き矢印は, その年代の値が有意に短い(以下のグラフも同様)ことを示す.

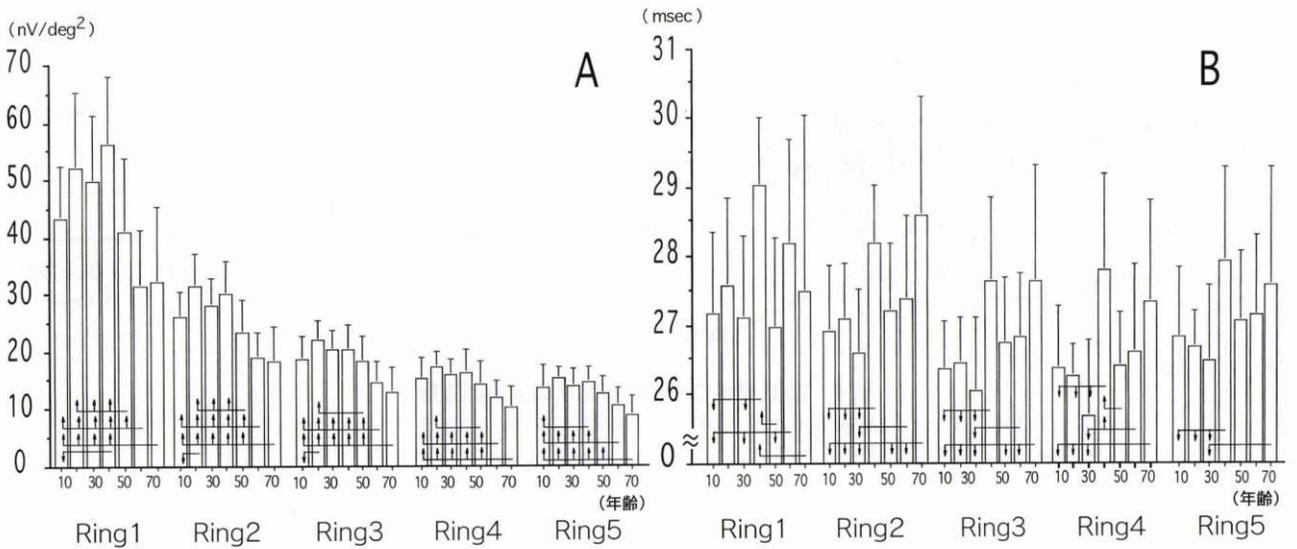


図3 一次核成分, Rings 波形 P1 の年代別にみた応答密度および頂点潜時の平均値と標準偏差.

A: 応答密度. 横軸は年齢, 縦軸は応答密度. B: 頂点潜時. 横軸は年齢, 縦軸は頂点潜時.

て有意( $p < 0.05$ )に低下していた. また, Ring 1~5 における年齢と P1 応答密度との間の相関係数は, それぞれ 0.442, 0.553, 0.497, 0.476, 0.476 であり, 有意な相関関係があった.

Ring 1~5 の P1 の頂点潜時について, 年代毎の平均値±標準偏差を図 3B に示した. 年代別にみると, Ring 2~5 において 40 および 70 代の頂点潜時が延長し, 40, 60, 70 代ではそれよりも若い年代と比較して有意( $p < 0.05$ )に延長していた. しかし, 各 Rings での年齢と P1 頂点潜時との間の相関係数は 0.152, 0.309, 0.313, 0.232, 0.219 であり, すべての Ring で年齢との相関関係は得られなかった.

2. 二次核成分

1) All trace 波形

a) P2

二次核成分の All trace 波形の P2 応答密度について, 年代毎の平均値±標準偏差を図 4A に示した. 年代別にみると, 10, 20, 30, 40, 50, 60 および 70 代の応答密度の平

均はそれぞれ  $3.12 \pm 0.55, 2.81 \pm 0.72, 2.84 \pm 0.67, 2.90 \pm 0.50, 2.55 \pm 0.79, 2.45 \pm 0.69$  および  $2.12 \pm 0.76$  nV/deg<sup>2</sup> であり, 10~40 代まではほぼ変化なく, 50 代以降直線的に低下し, 50, 60 および 70 代がそれよりも若い年代と比較して有意( $p < 0.05$ )に小さかった. しかし, 年齢と P2 応答密度の間の相関( $R = 0.329$ )はなかった.

All trace 波形の P2 頂点潜時について, 年代毎の平均値±標準偏差を図 4B に示した. 年代別にみると, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 代の平均はそれぞれ  $27.18 \pm 0.85, 26.48 \pm 1.55, 26.73 \pm 1.13, 28.50 \pm 1.11, 27.50 \pm 0.91, 27.53 \pm 1.11, 28.08 \pm 1.81$  msec であり, 10~30 代まではほぼ変化なく, 40 代以降では頂点潜時が延長し, 40, 50, 60 および 70 代が 20 および 30 代と比較して有意( $p < 0.05$ )に延長していた. しかし, 年齢と P2 頂点潜時の間の相関係数は 0.308 であり, 相関はなかった.

b) P3

二次核成分の All trace 波形の P3 応答密度の平均値は年代間で有意な差はなく. また, 年齢と P3 応答密度と

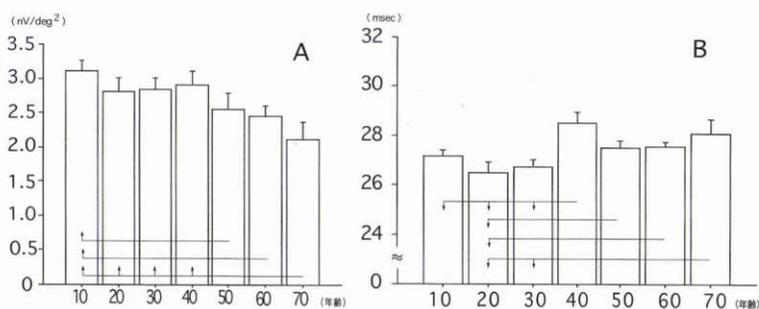


図 4 二次核成分, All trace 波形 P 2 の年代別にみた応答密度および頂点潜時の平均値と標準偏差.  
A: 応答密度. 横軸は年齢, 縦軸は応答密度. B: 頂点潜時. 横軸は年齢, 縦軸は頂点潜時.

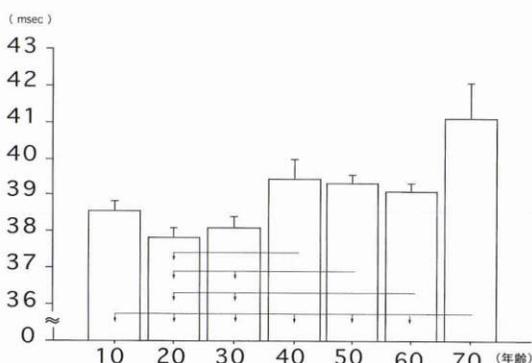


図 5 二次核成分, All trace 波形 P 3 の頂点潜時.  
年代別にみた頂点潜時の平均値と標準偏差. 横軸は年齢, 縦軸は頂点潜時.

との相関関係もなかった。

二次核成分の All trace 波形の P 3 頂点潜時について、年代毎の平均値±標準偏差を図 5 に示した。年代別にみると、10, 20, 30, 40, 50, 60 および 70 代の平均はそれぞれ 38.55±1.12, 37.83±0.96, 38.10±1.22, 39.45±1.28, 39.33±0.73, 39.10±1.18 および 41.01±3.14 msec で、10~30 代までは変化なく、40 代以降において頂点潜時は延長し 40, 50, 60 および 70 代ではそれよりも若い年代と比較して有意 (p<0.05) に延長していた。また、年齢と P 3 頂点潜時の間には有意な相関関係 (R=0.441) があった。

2) Rings 波形

a) P 2

二次核成分の Ring 1 は、他の Ring と異なった波形であり、その判読が困難であったために検討から除外し、Ring 2~5 の波形について検討した。

二次核成分の Rings 波形における P 2 の応答密度について、平均値±標準偏差を図 6 A に示した。年代別にみると、Ring 3~5 では、10 および 40 代が応答密度が高く、40 代以降は直線的に応答密度が低下し、Ring 3 および 4 では 60, 70 代が、Ring 5 では 50, 60, 70 代が 10 代と比較して有意 (p<0.05) に低下していた。しかし、Ring 2~5 における年齢と P 2 応答密度との間の相関係数はそれぞれ 0.078, 0.237, 0.355, 0.384 であり、すべての Ring で年齢

との相関はなかった。

二次核成分の Rings 波形における P 2 頂点潜時について、年代毎の平均値±標準偏差を図 6 B に示した。各 Ring において、10~30 代までは変化なく、40 代以降は頂点潜時が延長し、40, 50, 60 および 70 代はそれよりも若い年代と比較して有意 (p<0.05) に延長していた。しかし、各 Rings における年齢と P 2 頂点潜時との間の相関係数はそれぞれ 0.257, 0.290, 0.339, 0.294 で、すべての Ring で年齢との相関はなかった。

b) P 3

二次核成分の Rings 波形における P 3 応答密度について、年代毎の平均値±標準偏差は年齢に伴う有意な変化はなく、また、年齢との相関もなかった。

二次核成分の Rings 波形における P 3 頂点潜時について、年代毎の平均値±標準偏差を図 7 に示した。Ring 3, 4, 5 では 10~30 代までは変化なく、40 あるいは 70 代がそれよりも若い年代と比較して有意 (p<0.05) に延長していた。しかし、各 Rings における年齢と P 3 頂点潜時との間の相関係数は Ring 2~5 ではそれぞれ 0.012, 0.226, 0.345, 0.353 で、すべての Ring で年齢との相関はなかった。

IV 考 按

m-ERG は、前述したように、近年、研究および臨床に広く用いられつつある。しかし、m-ERG が普及するには、各施設において記録条件および応答密度と頂点潜時の正常範囲を決定しておくことが必要である。その一端として今回、m-ERG の特に二次核成分波形に対する加齢の影響を検討して、今後の m-ERG 波形の適確な判定に役立てることを目的とした。

m-ERG の二次核成分の記録に当たっては、その応答波形の振幅が小さいために noise の影響を受けやすい。一般的な m-ERG の記録条件であるエレメント数 103 個、記録時間 4 分では、noise が二次核成分に多く混入する。今回はエレメントを 61 個に減らし、記録時間を 8 分に延長したことによって、noise の比較的少ない二次核成分波形の記録が可能であった。このことから、m-ERG 二

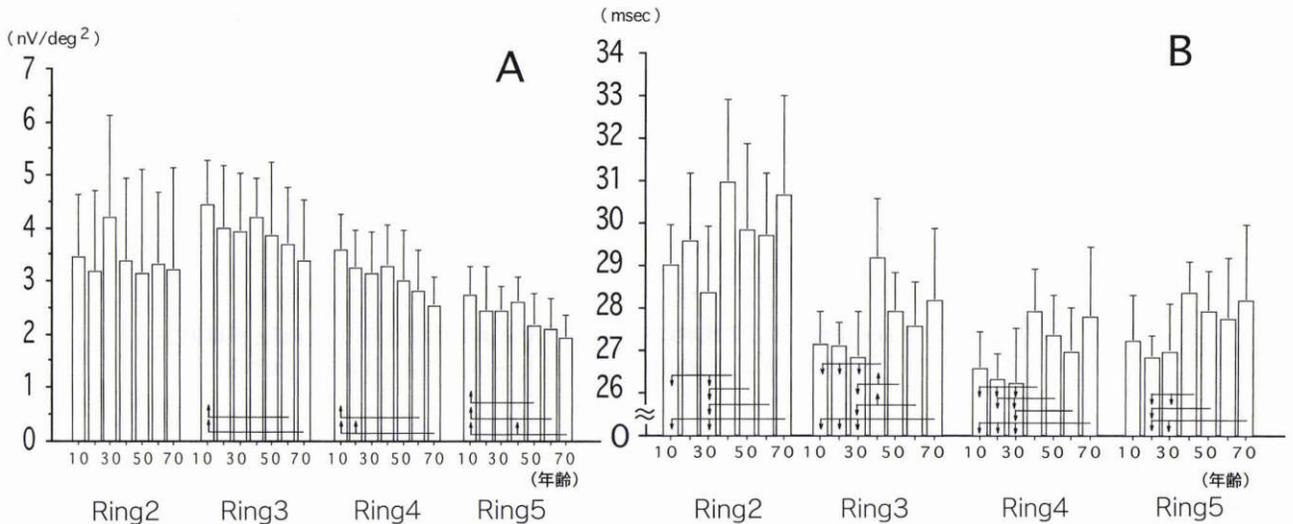


図6 二次核成分, Rings 波形 P2 の年代別にみた応答密度および頂点潜時の平均値と標準偏差.

A: 応答密度. 横軸は年齢, 縦軸は応答密度. B: 頂点潜時. 横軸は年齢, 縦軸は頂点潜時.

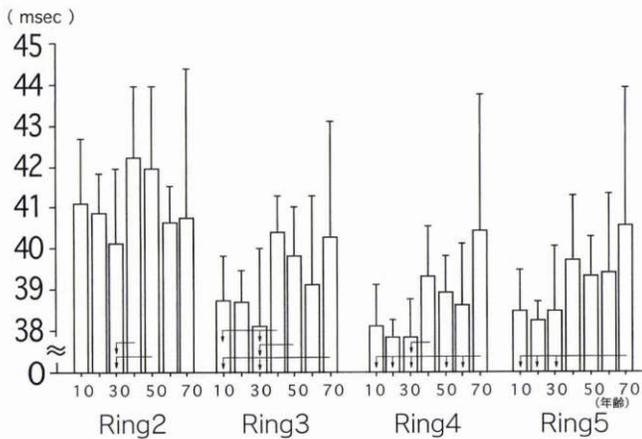


図7 二次核成分, Rings 波形 P3 の年代別にみた頂点潜時の平均値と標準偏差.

横軸は年齢, 縦軸は頂点潜時.

次核成分波形の記録には, 今回の記録条件が有用であると考えられる.

m-ERG の一次核成分の応答密度に対する加齢の影響を調べた過去の報告として, 安齋<sup>7)</sup>は一次核成分の All trace 波形の P1 の応答密度は, 30 歳以下の若年者群と 60 歳以上の高齢者群とを比較すると有意な差はなかったとしている. しかし, 今回の結果では 60 および 70 代がそれよりも若い年代と比較して応答密度が有意に低下していた. この差異の理由として, 安齋<sup>7)</sup>の記録条件は, エレメント数が 103 個, 記録時間が 4 分であり, また, 検査室の照度が約 60 lux と暗い. さらに, P1 の応答密度を, その直前にある陰性波 N1 の頂点から P1 の頂点まで計測し, 我々の基線からの計測とは異なっており, これらの差異が影響していると考えられる.

一次核成分の Rings 波形について, 安齋<sup>7)</sup>は中心 2°

および 8° の Ring からの P1 の応答密度を若年者群と高齢者群とで比較し, 応答密度が高齢者群で低下傾向を示したとしている. 中心 2° は今回の Ring 2 に, 中心 8° は Ring 3 に相当する. 今回の一次核成分の Rings 波形の P1 の応答密度も, Ring 1~5 のすべての Ring おいて 50, 60 および 70 代がそれよりも若い年代と比較して有意に低下していた. また, 林<sup>13)</sup>は黄斑局所の 5°, 10°, 15° の範囲の刺激による ERG 波形と加齢との関係を検討し, a 波では 10°, 15° の刺激範囲において, b 波では 15° の刺激範囲において, 律動様小波ではすべての刺激範囲の応答において, 高齢者ほど振幅が低下したとしており, 今回の結果と同様であった. 他方, Birch<sup>14)</sup>は刺激野 3° の 42 Hz フリッカー刺激による黄斑局所 ERG は, 中心窩では加齢に伴って振幅が低下したが, 傍中心窩では変化がなかったとしている. 今回, Birch<sup>14)</sup>の結果とは中心窩の部位においては同様であったが, 傍中心窩では異なっていた. この違いの理由として, 光刺激の方法の違いが考えられる. Birch<sup>14)</sup>は 42 Hz フリッカー刺激であり, 今回は 75 Hz のバイナリー m 系列<sup>3)11)</sup>による疑似ランダム信号による刺激である. 網膜の中心部と周辺部ではフリッカー刺激の頻度に対する網膜の鋭敏度に違いがあり<sup>15)</sup>, このことが Birch<sup>14)</sup>と今回の結果の違いに影響しているとも考えられる.

m-ERG 一次核成分の応答密度は周辺部へ向かうほど小さくなるが, Sutter<sup>3)</sup>によると, その応答密度は錐体細胞密度の分布と一致しているので, m-ERG 一次核成分は錐体系の応答を示すとしている. また, 近藤<sup>16)</sup>は m-ERG の 75 Hz の刺激頻度は網膜に明順応効果を与えるので, 明順応下で得られる m-ERG は錐体系 ERG の一種であるとしている. さらに, Horiguchi<sup>17)</sup>は網膜の視細胞と双極細胞あるいは双極細胞と神経節細胞間の神経

伝達を障害する薬剤をウサギに投与して、full-field ERG と m-ERG を記録し、その波形の比較から、m-ERG の一次核成分には、photopic short flash ERG と同様に、on および off 双極細胞が強く関与していることを示した。また、Suzuki ら<sup>18)</sup>は眼内レンズ挿入眼を対象として、コンタクトレンズ型電極に light-emitting diode (LED) を組み込んだ刺激装置によって得られる short-wavelength sensitive cone ERG (S-cone ERG) と long-and middle-wavelength sensitive cone ERG (LM-cone ERG) の a 波、b 波および b/a ratio の加齢による変化を検討し、off 双極細胞が on 双極細胞よりもより加齢の影響を受けやすいことを推定した。一方、錐体細胞および双極細胞の密度は加齢に伴って低下することが、Panda-Jonas ら<sup>19)</sup>や Curcio ら<sup>20)</sup>によって組織学的に報告されている。したがって、今回、一次核成分 P1 の応答密度が加齢に伴って有意に低下したことから、m-ERG の一次核成分は、加齢に伴う錐体細胞および双極細胞の密度の低下を捕えたと考えられる。

一次核成分の頂点潜時に関しては、安斎ら<sup>7)</sup>は All trace 波形および中心 8° の Ring の P1 波形の頂点潜時と年齢とは相関関係があり、中心 2° では相関がなかったとしている。今回は All trace および Rings 波形のいずれも頂点潜時と年齢との間には相関関係がなく、安斎ら<sup>7)</sup>とは異なった結果であったが、その理由は不明であった。

m-ERG の二次核成分波形に対する加齢の影響を検討した報告は、著者らの知る限り今回が初めてである。今回は、二次核成分波形の中でも P2 および P3 について検討したが、P2 と P3 とでは加齢による影響が異なっていた。すなわち、All trace 波形の P2 の応答密度は加齢に伴って有意に低下したのに対して、P3 では変化がなかった。さらに、Rings 波形の P2 応答密度は、Ring 3 よりも周辺において加齢に伴って有意に低下したのに対して、P3 ではどの Ring においても加齢の影響による波形の変化はなかった。このことは、二次核成分の P2 と P3 とでは加齢の影響の受け方に違いがあり、P2 と P3 の間でその由来が異なっている可能性が考えられた。

糖尿病網膜症は網膜内層が外層よりも早期に障害され、その ERG の律動様小波 (OPs) が a 波や b 波よりも早期に障害されることが知られている。Palmowski ら<sup>5)</sup>は網膜症のない糖尿病患者から記録した m-ERG 波形の二次核成分は一次核成分が正常である時期でも応答密度が著しく減弱したことから、二次核成分が網膜内層由来の成分を多く含むとした。Wu ら<sup>21)</sup>は刺激頻度を少なくして記録した二次核成分が full-field ERG の律動様小波に相当することを報告した。また、Horiguchi ら<sup>17)</sup>は先に述べた神経伝達物質の作用を障害する薬剤を用いた実験によって、二次核成分と OPs は網膜内層の状態に強く影響されることが推定されたとしている。また、Sutter ら<sup>12)</sup>

は二次核成分波形には、視神経乳頭からの距離に関係なく頂点潜時が一定である波形と、視神経乳頭からの距離、すなわち、神経節細胞の軸索の長さに比例して頂点潜時が延長する波形とが存在することを指摘した。前者を retinal component (RC)、後者を optic nerve head component (ONHC) と呼称し、RC は網膜外層、ONHC は網膜内層の由来であるとした。また、Gao ら<sup>22)</sup>はヒトの網膜色素上皮細胞および神経節細胞は加齢に伴って密度が減少することを組織学的に報告している。したがって今回、二次核成分の P2 の応答密度と頂点潜時、および P3 の頂点潜時が加齢の影響を受けて変化したことは、加齢による網膜内層の変化を m-ERG の二次核成分波形が示したものであると思われる。

Sarks<sup>23)</sup>は後極部網膜の加齢変化は Bruch 膜の肥厚から始まるとしている。市川<sup>24)</sup>は加齢によって Bruch 膜が肥厚し、また、脈絡膜毛細血管の一部が膠原線維に置きかわり、脈絡膜は非薄化するとしている。したがって、加齢による網膜の機能低下は、脈絡膜に依存する外層から始まることが推測される。また、矢ヶ崎<sup>25)</sup>は網膜色素上皮の機能に対する加齢の影響を眼球電位図を用いて検討し、light peak/dark trough (L/D) ratio の加齢による低下を報告している。網膜色素上皮の変化が視細胞層にも影響を及ぼして、錐体系 ERG である m-ERG も加齢の影響を受けることが考えられ、今回の結果を支持するものである。

今回の m-ERG の一次核成分 P1 および二次核成分 P2、P3 の応答密度に対する加齢の影響の違いは、網膜外層と内層に対する加齢の影響の違いを推定する結果である。さらには、二次核成分の P2 は網膜外層由来であるとされる RC<sup>12)</sup>に、P3 は網膜内層由来であるとされる ONHC<sup>12)</sup>に、P2 および P3 の応答密度が網膜外層と内層に対する加齢の影響の違いを捕えた可能性が考えられる。

今回の結果では、40 代において応答密度が高く、頂点潜時が延長する傾向があったが、この結果は 40 代の被検者数が他の年代よりも少なかったことが影響していると考えられ、今後、この年代の対象数をさらに増やして検討する必要がある。また、今回の検討では、年代別の比較においては加齢による変化が有意であっても、対象全体での年齢との関係で相関がなかった波形もあった。このことは、多くの波形の応答密度および頂点潜時が 40 代以降に加齢の影響がみられたので、相関関係を求めるにあたって、40 代よりも若年と高齢とに大別して検討する必要があるとも考えられる。

今回の対象は全例が有水晶体眼であり、高齢者では加齢に伴う水晶体の混濁の m-ERG 波形への影響も推測される。しかし、今回の研究は正常者における年代別の正常値を決定することが一つの目的であったので有水晶体眼を対象とし、水晶体の混濁は核性の混濁のみに限った。今

後は、偽水晶体眼を対象とした m-ERG 波形に対する加齢の影響の検討も必要と考えられる。

以上から、m-ERG を研究および臨床に用いる場合には、被検者の年齢を考慮することが不可欠であることが判明した。

稿を終えるに当たり、ご指導ならびにご高閲を賜りました岩手医科大学医学部眼科学教室田澤 豊教授に深く感謝申し上げます。また、ご助言ならびにご協力をいただいた、同教室の後藤寿裕講師、菅原岳史講師、三田真理子先生、佐野真理江先生に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Sandberg MA, Ariel M: A hand-held, two-channel stimulator-ophthalmoscope. Arch Ophthalmol 95: 1881—1882, 1977.
- 2) 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.
- 3) Sutter EE, Tran D: The field topography of ERG components in man-I. The photopic luminance response. Vision Res 32: 433—446, 1992.
- 4) 中崎秀二, 直井信久, 長友顕子, 澤田 惇: 開放隅角緑内障に対する他覚的視野検査としての多局所網膜電図. 眼紀 47: 514—518, 1996.
- 5) Palmowski AM, Sutter EE, Bearse MA Jr, Fung W: Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. Invest Ophthalmol Vis Sci 38: 2586—2596, 1997.
- 6) Hood DC, Greenstein V, Frishman L, Holopigian K, Viswanathan S, Seiple W, et al: Identifying inner retinal contributions to the human multifocal ERG. Vision Res 39: 2285—2291, 1999.
- 7) 安齋 要, 森 圭介, 太田昌孝, 村山耕一郎, 米谷新: 多局所網膜電位図における黄斑部機能の加齢性変化. 日眼会誌 102: 49—53, 1998.
- 8) Kawabata H, Adachi-Usami E: Multifocal electroretinogram in myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci 38: 2844—2851, 1997.
- 9) 鍋島隆司, 田澤 豊, 後藤寿裕, 町田繁樹: 多局所網膜電図波形に対する近視の影響—Second-order kernel について—. 眼紀 50: 40—44, 1999.
- 10) 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.
- 11) Sutter EE: Nonlinear vision. CRC Press, Cleveland, 171—220, 1992.
- 12) Sutter EE, Bearse MA Jr: The optic nerve head component of the human ERG. Vision Res 39: 419—436, 1999.
- 13) 林 博文, 三宅養三, 堀口正之, 谷川篤宏, 近藤峰生, 鈴木 聡: 黄斑部局所網膜電図の加齢変化. 日眼会誌 101: 417—422, 1997.
- 14) Birch DG, Fish GE: Focal cone electroretinograms: Aging and macular disease. Doc Ophthalmol 69: 211—220, 1988.
- 15) Seiple W, Greenstein V, Holopigian K, Carr R: Changes in the focal electroretinogram with retinal eccentricity. Doc Ophthalmol 70: 29—36, 1988.
- 16) 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.
- 17) Horiguchi M, Suzuki S, Kondo M, Tanikawa A, Miyake Y: Effect of glutamate analogues and inhibitory neurotransmitters on the electroretinograms elicited by random sequence stimuli in rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 39: 2171—2176, 1998.
- 18) Suzuki S, Horiguchi M, Tanikawa A, Miyake Y, Kondo M: Effect of age on short-wavelength sensitive cone electroretinogram and long- and middle-wavelength sensitive cone electroretinogram. Jpn J Ophthalmol 42: 424—430, 1998.
- 19) Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk-Zmija M: Retinal photoreceptor density decreases with age. Ophthalmology 102: 1853—1859, 1995.
- 20) Curcio CA, Millican CL, Allen KA, Kalina RE: Aging of the human photoreceptor mosaic: Evidence for selective vulnerability of rod in central retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 34: 3278—3296, 1993.
- 21) Wu S, Sutter EE: A topographic study of oscillatory potentials in man. Vis Neurosci 12: 1013—1025, 1995.
- 22) Gao H, Hollyfield JG: Aging of the human retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 33: 1—17, 1992.
- 23) Sarks SH: Aging and degeneration in the macular region: A clinicopathological study. Br J Ophthalmol 60: 324—341, 1976.
- 24) 市川 宏: 老化と眼の機能. 臨眼 35: 9—26, 1981.
- 25) 矢ヶ崎克哉: 正常者の EOG (Electro-Oculogram) の変動. 眼紀 32: 1383—1389, 1981.