

## 多局所網膜電図の記録・解析法を用いた初期糖尿病患者の網膜電図 —二次核成分の変化—

三田真理子

岩手医科大学医学部眼科学教室

### 要 約

**目的：**検眼鏡的に網膜症のない糖尿病患者眼(DM群)を対象にして、多局所網膜電図(m-ERG)の刺激輝度を変えて記録し、正常眼と比較した。さらに、得られたm-ERGの結果から、二次核成分の各波形の起源についても検討した。

**対象と方法：**対象は正常者22例44眼およびDM群21例42眼である。m-ERGは光刺激の輝度を20, 63, 100, 200, 331 cd/m<sup>2</sup>の5段階に変えて記録し、一次核成分のP1および二次核成分のP2, P3の応答密度と頂点潜時を測定した(VERIS III, Tomey)。また、全視野(full-field)ERGの振幅および頂点潜時を記録してm-ERGの結果と比較した。

**結果：**DM群のm-ERGの一次核成分のP1および二次核成分のP2の応答密度は、いずれの刺激輝度でも正常眼よりも有意(p<0.05)に大きかった。full-field ERGの応答は正常眼とDM群との間で有意な差を示さ

なかった。また、刺激輝度を増強させたときに、応答密度が有意に増大する群(一次核成分のP1, 二次核成分のP2)と増大しない群(二次核成分のP3)とに分けられた。

**結論：**DM群のm-ERGの応答密度が正常眼よりも大きかったことは、糖尿病の早期では眼血流量が一時的に増大するとの説を電気生理学的に支持する結果であった。m-ERGはfull-field ERGでとらえることのできない初期糖尿病患者の網膜の変化を早期にとらえることが可能であり、網膜機能の評価および経過観察に有用であると思われた。また、二次核成分のP2とP3とは刺激輝度への応答態度の相違から、発生源が異なることが考えられた。(日眼会誌105:470-477, 2001)

**キーワード：**網膜症のない糖尿病患者, 多局所網膜電図(m-ERG), 刺激輝度, 二次核成分

## Changes in the Second-order Kernel Component Obtained by the Techniques of the Multifocal Electroretinogram in Early Stages of Diabetes Mellitus

Mariko Mita-Harris

Department of Ophthalmology, Iwate Medical University School of Medicine

### Abstract

**Purpose :** To detect changes in retinal function in diabetic eyes without ophthalmoscopic retinopathy and to find a clue for differential origins of the second-order kernel of the multifocal electroretinogram (m-ERG).

**Methods :** m-ERGs were recorded from eyes of 22 healthy control subjects and 21 patients with diabetes mellitus (DM) by 19-hexagonal-element stimulus at stimulus intensities of 20, 63, 100, 200 and 331 cd/m<sup>2</sup> (VERIS III, Tomey). The response densities and the peak latencies of the first-order kernel (P1) and the second-order kernels (P2, P3) were compared between the DM and the control groups. Full-field ERGs were also recorded from the same patients and compared with the results of m-ERGs.

**Results :** The response densities of P1 and P2 in the DM group were significantly (p<0.05) larger than those in the control group. The response of the full-field ERG in the DM group did not significantly differ from that in the control group. The components of the m-ERG were divided into two groups based on their behavior to stimulus intensity

changes: P1 together with P2 and P3. With increase in the stimulus intensity, the response densities of P1 and P2 increased significantly (p<0.05), while the response densities of P3 did not change significantly.

**Conclusion :** The fact that the response densities in the DM group were greater than those in the control group supports the hypothesis that the retinal blood flow increases in the early stage of diabetes. m-ERG is therefore beneficial to ascertain subclinical retinal changes and to evaluate the retinal function of early diabetic patients. Since the P2 and P3 differed in behavior according to the stimulus intensities, it can be inferred that origin of the P2 of the second order kernel is different from that of P3. (J Jpn Ophthalmol Soc 105: 470-477, 2001)

**Key words :** Early diabetic retinopathy, Multifocal electroretinogram, Stimulus intensity, Second order kernel

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 三田真理子  
(平成12年9月19日受付, 平成13年2月1日改訂受理)

Reprint requests to: Mariko Mita-Harris, M. D. Department of Ophthalmology, Iwate Medical University School of Medicine, 19-1 Uchimarui, Morioka 020-8505, Japan

(Received September 19, 2000 and accepted in revised form February 1, 2001)

## I 緒 言

全視野刺激による網膜電図(full-field ERG)は、網膜全体の機能を評価する検査法の一つとして、従来から研究および臨床に用いられてきたが、網膜局所の個々の機能を評価するには適していない。そこで Sutter ら<sup>1)~3)</sup>は独自の数学的理論に基づいて、テレビモニター上に多数の六角形のエレメントを配列し、このエレメントをランダムに白黒に反転させることによって網膜局所に個別に光刺激を与え、網膜の各局所からの応答を同時に記録する多局所網膜電図(multifocal electroretinogram, m-ERG)を開発した。m-ERG で得られた応答波形は、一次核および二次核成分に分析することが可能で、これらの成分が臨床診断に応用されてきている。

他方、糖尿病網膜症の full-field ERG では、病期の早期から律動様小波の頂点潜時が延長し、続いて振幅が減弱する<sup>4)</sup>ことは周知の事実である。しかし、眼底に網膜症の所見がない糖尿病患者では、full-field ERG の律動様小波の振幅が増大する(Sverak ら<sup>5)</sup>、安藤<sup>6)</sup>場合があることがすでに記載されている。糖尿病患者眼の m-ERG については、Palmowski ら<sup>7)</sup>は網膜症がない症例の二次核成分の all trace 波形の振幅は正常眼よりも有意に減弱しており、このことは、二次核成分は網膜内層の機能を反映し、しかも網膜の機能障害を早期に表現するとした。

しかし、網膜症がない糖尿病症例の m-ERG の二次核成分の応答の詳細、および full-field ERG の応答との比較を検討した報告は著者らの知る限りではみられない。

著者ら<sup>8)</sup>はこれまでに、正常眼について m-ERG を記録する際の刺激輝度を低輝度から高輝度へ変化させ、二次核成分の各波形の刺激輝度による変化について検討した。その結果、二次核成分には刺激輝度に対して異なる対応を示す 2 つの波形群があり、両者の特性の相違から、両者の発生源に違いがあると考察した。

そこで今回、網膜症のない糖尿病症例の m-ERG の二次核成分の各波形を刺激輝度を変えて記録した。また、m-ERG と full-field ERG との応答の差異を比較した。さらに、得られた結果から、二次核成分の各波形の起源についても考察したので報告する。

## II 方 法

対象は、前眼部、中間透光体、眼底、眼圧に明らかな異常所見がなく、全身疾患のない正常者(以下、正常群)22 名 44 眼、56~83 歳(平均  $66.3 \pm 7.36$  歳、平均値  $\pm$  標準偏差)と、糖尿病歴が 5 年以上 10 年未満の眼底に糖尿病網膜症の検眼鏡的所見がない糖尿病患者(以下、DM 群)21 例 42 眼、53~87 歳(平均  $69.2 \pm 7.87$  歳)であった。DM 群の糖尿病のコントロール状態は良好で、Hb A<sub>1c</sub>は 5.0~7.0(平均 6.47)%であり、食餌療法のみで

経過観察されていた。対象の屈折異常は  $-3.0 \sim +3.0$  D 以内、矯正視力は 1.0 以上で、眼科の手術歴がなく、白内障は存在しないか、あるいは軽度の車軸状混濁の初発白内障で、核の硬度が Emery-Little 分類<sup>9)</sup>で Grade 1 までのものであった。対象者に検査の目的と方法を十分に説明して、同意を得た後に、検査を開始した。

m-ERG の記録は、著者ら<sup>8)</sup>が報告した方法と同様であるが、その概要を以下に示す。対象眼の視力を測定した後に、ミドリリン P<sup>®</sup>の点眼で極大散瞳し、散瞳後の屈折値をレフラクトメーター(RM-60000, TOPCON 社製)で測定した。検査室は周辺照度 252 lux の部屋で、被験者をこの室内で約 15 分間明順応させた。塩酸オキシブプロカイン(ベノキシール<sup>®</sup>)と 4%リドカイン(キシロカイン<sup>®</sup>)を点眼して麻酔した。閏電極として Burian-Allen コンタクトレンズ型電極(Hansen Ophthalmic Development Laboratory 製)をスコピゾル<sup>®</sup>を塗布して角膜上に装着し、粘着テープで眼瞼皮膚に固定した。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おいて屈折を矯正し、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の耳朶に装着した。他眼は遮蔽した。

光刺激および網膜応答の記録には Visual Evoked Response Imaging System III(以下、VERIS III, トーマー社製)を用いた。刺激は通常用いられている 17 インチの CTR モニター(SONY 社製)の画面上に縦 40°, 横 50°の視角で、同心円状に配列された 19 個の白と黒の六角形のエレメントを、バイナリ m 系列<sup>1)~3)</sup>による疑似ランダム信号に従って、75 Hz の頻度で白と黒とを反転させた。刺激エレメントの輝度は、黒では 5 cd/m<sup>2</sup> 以下であるが、白では 20, 63, 100, 200, 331 cd/m<sup>2</sup> の 5 段階に変化させた。以下、刺激エレメントの白の輝度を刺激輝度とした。刺激輝度刺激パターンの周囲の輝度は 40 cd/m<sup>2</sup> とした。記録中は被検者に刺激画面中心の固視点を注視させ、刺激時間は、輝度が 20 cd/m<sup>2</sup> では 30 秒間を 8 回、計 4 分とし、63, 100, 200, 331 cd/m<sup>2</sup> では 30 秒間を 4 回、計 2 分とした。低輝度刺激から記録を開始し、約 1 分の間隔を置いて次の輝度で記録し、以後連続して全体で 5 段階の輝度による記録を施行した。応答の記録には low-および high-cut filter frequency をそれぞれ 10 Hz および 300 Hz に設定し、増幅器(Model 12 A 5 C: Astro Med. Inc. 社製)で増幅した。波形のノイズを除くために、artifact removal をすべての対象に等しく 1 回行ったが、signal to noise ratio の改善を目的とした spatial averaging 処理は行わなかった。得られた結果は、VERIS の解析ソフトである VERIS Science<sup>®</sup>を用い、19 か所からの応答の総和(all trace)の一次核成分と二次核成分の波形について解析した。

波形は図 1 に示したように、一次核成分の最初の陰性波を N1, 最初の陽性波を P1, 第二の陰性波を N2 と

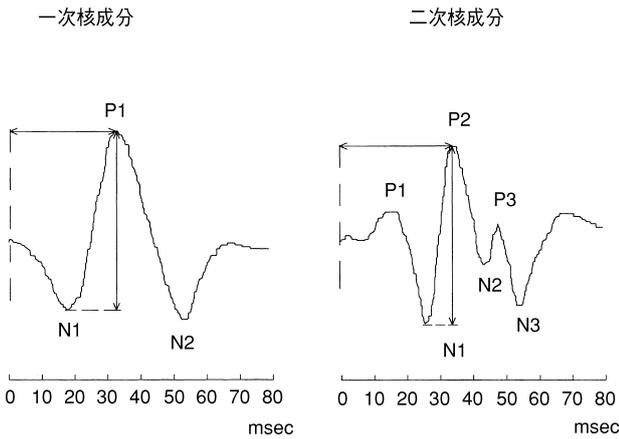


図 1 正常群の多局所網膜電図の一次核成分(左)と二次核成分(右)の all trace 波形とその計測方法。

応答密度の計測は最初の波は基線から頂点まで、その後の波は一つ前の波の頂点から次の波の頂点までの高さとした。頂点潜時は刺激開始時から波の頂点までの時間とした。

し、二次核成分の陽性波を、出現する順に P1, P2, P3, 陰性波を N1, N2, N3 とした。一次核成分は最大の陽性波の P1 を、二次核成分は P2 と P3 について、それぞれの波の応答密度と頂点潜時を求め、刺激輝度毎に正常群と DM 群との値について比較した。波形の振幅は図 1 に示したように、一つ前の波の頂点からの高さを計測し、応答密度 (nV/deg<sup>2</sup>) で表した。頂点潜時は刺激開始から各波形の頂点までとした。

さらに、白色フラッシュ光による full-field scotopic flash ERG (full-field ERG) を ERG 記録装置 (PE-300, トーメー社製) を用いて記録した。m-ERG 記録後 10 分間の休憩をおいて 30 分間の暗順応を行い、その後に刺激強度 20 joule のフラッシュ刺激を用いて、high cut filter frequency を 1,000 Hz として b 波と律動様小波を記録した。律動様小波の評価には、O1, O2, O3, O4 の振幅あるいは頂点潜時を b 波の振幅あるいは頂点潜時でそれぞれ除し、O1/b, O2/b, O3/b, O4/b と

して検討した。

以上の記録を正常群と DM 群とに行い、その結果を比較した。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。

### III 結 果

#### 1. 一次核成分

図 2 A に正常群の、図 2 B に DM 群の刺激輝度 200 cd/m<sup>2</sup> で導出された一次核成分の実際の波形の 1 例を示した。すべてのエレメントで DM 群の応答の振幅は正常群のそれよりも大きかった。

図 3 に正常群 44 眼と DM 群 42 眼から得られた、それぞれの刺激輝度による all trace 波形の一次核の P1 の応答密度の平均値を示した。正常群の P1 の平均応答密度 (平均値 ± 標準偏差、以下同様) は、刺激輝度が 20, 63, 100, 200, 331 cd/m<sup>2</sup> のとき、それぞれ  $1.45 \pm 0.55$ ,  $5.56 \pm 1.96$ ,  $6.63 \pm 1.77$ ,  $14.74 \pm 3.78$ ,  $17.80 \pm 4.53$  nV/deg<sup>2</sup> であり、刺激輝度を増強させると応答密度は一段階低輝度の場合と比べて有意 ( $p < 0.05$ ) に増大した。DM 群の各刺激輝度による P1 の応答密度は、それぞれ  $2.67 \pm 2.16$ ,  $7.50 \pm 2.05$ ,  $8.69 \pm 2.31$ ,  $18.08 \pm 4.17$ ,  $21.85 \pm 5.99$  nV/deg<sup>2</sup> であり、正常群と同様に、刺激輝度を増強させると応答密度は一段階低輝度の場合と比べて有意 ( $p < 0.05$ ) に増大した。また、各刺激毎に DM 群と正常群の応答密度を比較すると、応答密度は DM 群でいずれの刺激輝度においても有意 ( $p < 0.05$ ) に大きかった。

正常群と DM 群について、各刺激輝度による一次核成分の P1 の頂点潜時の対象全体の平均値を図 4 に示した。正常群では刺激輝度が 20, 63, 100, 200, 331 cd/m<sup>2</sup> のとき、P1 の頂点潜時はそれぞれ  $33.5 \pm 2.3$ ,  $29.8 \pm 2.4$ ,  $29.2 \pm 2.0$ ,  $28.3 \pm 1.5$ ,  $28.0 \pm 1.4$  msec であった。DM 群も正常群とほぼ同じ値を示した。正常群および DM 群で刺激輝度を 20 から 63 cd/m<sup>2</sup> へ増強させたときに頂点潜時は有意 ( $p < 0.05$ ) に短縮したが、63 cd/m<sup>2</sup>

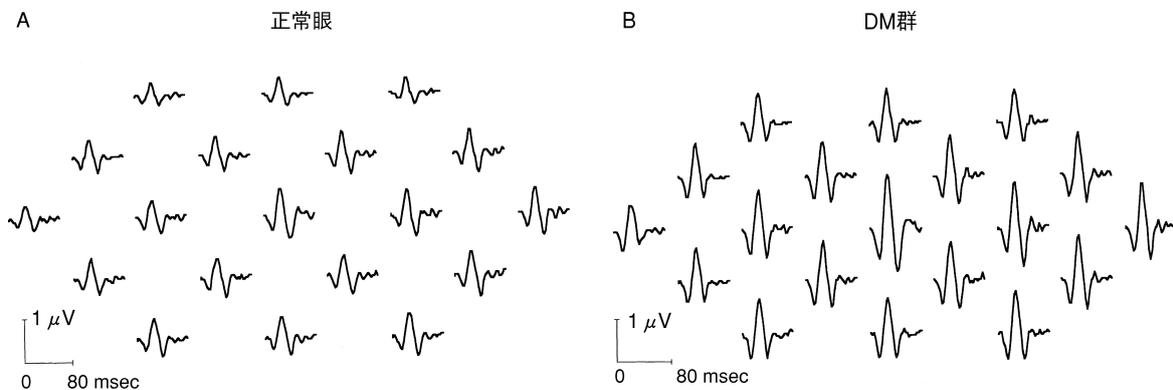


図 2 刺激輝度 200 cd/m<sup>2</sup> のときの多局所網膜電図の一次核成分の実波形の 1 例。

A : 正常群 B : 網膜症のない糖尿病患者眼 (DM 群)

DM 群では正常群に比べてすべてのエレメントで振幅が大きい。

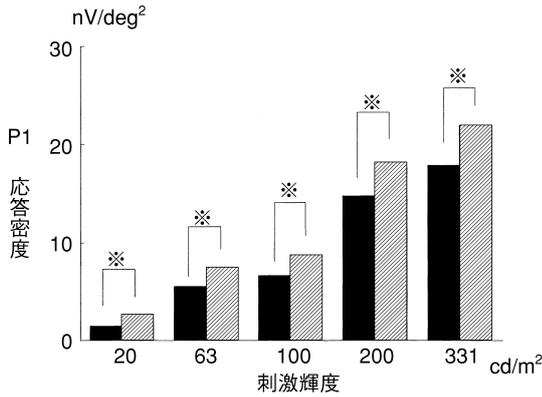


図 3 正常群および網膜症のない DM 群の一次核成分 P1 の応答密度の平均値の刺激輝度による変化。正常群(■), DM 群(▨)ともに刺激輝度を増強させると応答密度は増大した。また, 糖尿病眼ではすべての輝度で正常群に比べて P1 の応答密度は有意に大きかった。

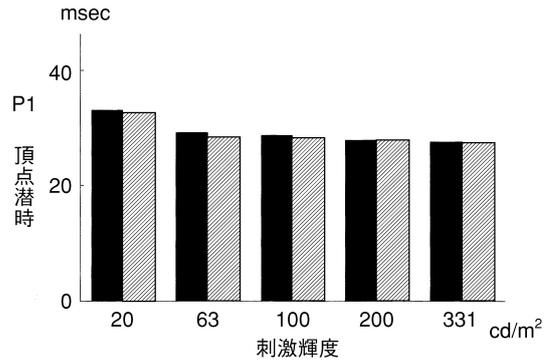


図 4 正常群および網膜症のない DM 群の一次核成分 P1 の頂点潜時の平均値の刺激輝度による変化。正常群(■), DM 群(▨)ともに刺激輝度を増強させても頂点潜時は短縮しなかった。また, 正常群と DM 群との間にはいずれの刺激輝度でも P1 の頂点潜時に有意差はなかった。

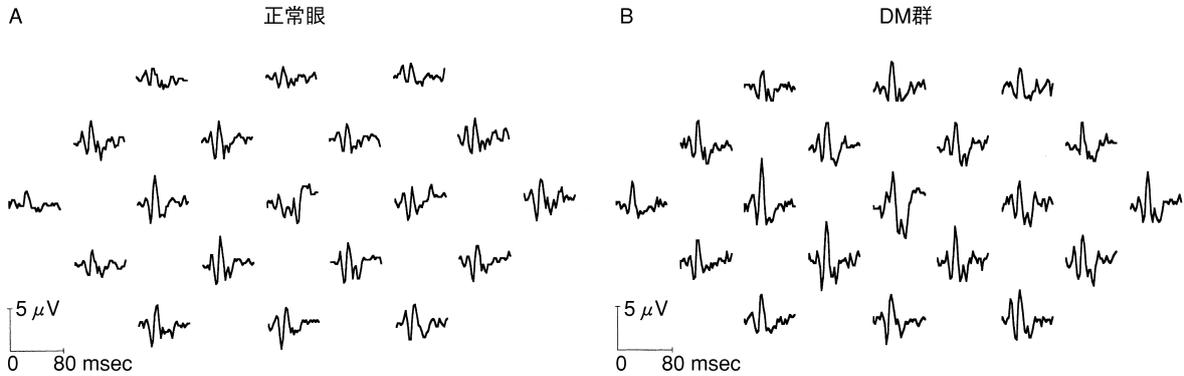


図 5 刺激輝度 200 cd/m² のときの多局所網膜電図の二次核成分の実波形の 1 例。  
A: 正常群 B: 網膜症のない DM 群  
正常群に比べて, DM 群ではすべてのエレメントで応答密度が大きかった。

以上では輝度の変化に対する頂点潜時の有意な変化はなかった。いずれの刺激輝度でも, 正常群と DM 群との間に有意な差はなかった。

2. 二次核成分

図 5 A に正常群, 図 5 B に DM 群の刺激輝度 200 cd/m² による二次核成分の波形の 1 例を示した。一次核と同様に DM 群の応答の振幅は正常群のそれよりもすべての部位において大きかった。

図 6 に正常群 44 眼および DM 群 42 眼の二次核成分の all trace 波形の P2 の応答密度の平均値を示した。刺激輝度が 20, 63, 100, 200, 331 cd/m² のとき, 正常群ではそれぞれ 0.56±0.71, 1.63±0.71, 2.00±1.24, 3.46±1.22, 3.81±1.47 nV/deg² であった。DM 群ではそれぞれ 1.15±1.18, 2.39±0.84, 2.64±0.99, 4.30±1.01, 5.04±1.27 nV/deg² であり, 正常群, DM 群ともに刺激輝度を増強させると応答密度は一段階低輝度の場合よりも有意に増大(p<0.05)した。また, 各刺激毎に正常群と DM 群とを比較すると, いずれの刺激輝

度においても DM 群の振幅が正常群に比べて有意(p<0.05)に大きかった。

二次核成分の P3 の正常群の平均応答密度(図 7)は刺激輝度 20, 63, 100, 200, 331 cd/m² で, それぞれ 0.26±0.38, 0.31±0.67, 0.37±0.25, 0.72±0.51, 0.67±0.48 nV/deg² であった。DM 群ではそれぞれ 0.31±0.20, 0.33±0.23, 0.44±0.26, 0.73±0.42, 0.69±0.31 nV/deg² であり, 正常群と DM 群ともに刺激輝度を増強させると 200 cd/m² までは応答密度は一段階低輝度の場合よりも有意に増大したが, 200 から 331 cd/m² へ刺激輝度を増強させた場合には応答密度は増大しなかった。また, 各刺激輝度毎に正常群と DM 群とを比較すると, 刺激輝度が 20 cd/m² の場合の DM 群は正常群よりも有意(p<0.05)に大きかったが, それ以外の刺激輝度では正常群と DM 群との間に有意な差はなかった。

二次核成分の P2 と P3 の正常群および, DM 群から得られた各刺激輝度による頂点潜時の平均値をそれぞれ図 8, 9 に示した。正常群および DM 群の二次核成分の

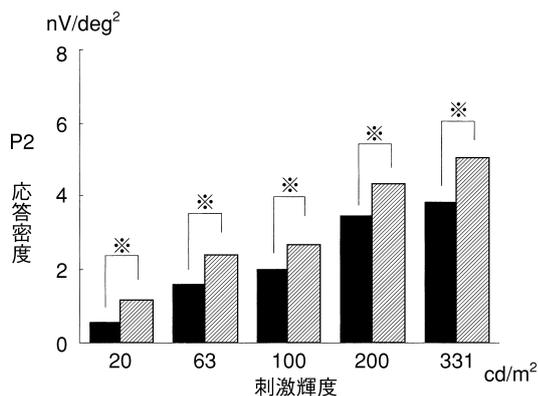


図 6 正常群および網膜症のない DM 群の二次核成分 P2 の応答密度の平均値の刺激輝度による変化。正常群(■), DM 群(▨)ともに刺激輝度を増強させると P2 の応答密度は増大した。また, DM 群ではすべての輝度で正常群に比べて P2 の応答密度は有意に大きかった。

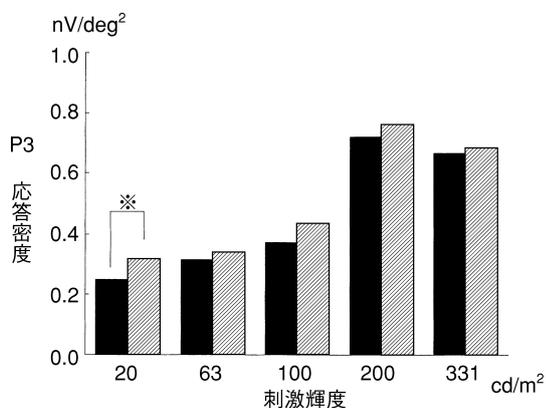


図 7 正常群および網膜症のない DM 群の二次核成分 P3 の応答密度の平均値の刺激輝度による変化。正常群(■), DM 群(▨)ともに刺激輝度を 20 から 200 cd/m²へ増強させると P3 の応答密度は増大したが, 200 から 331 cd/m²へ増強したときに P3 の応答密度は増大せずに減弱した。正常群(■)と DM 群(▨)とを比べると, 刺激輝度 20 cd/m²で DM 群で P3 の応答密度は有意に大きかったが, それ以上の刺激輝度では有意な差を示さなかった。

P2 の平均頂点潜時は, 刺激輝度が 20 cd/m² のとき, それぞれ  $33.0 \pm 3.2$  および  $32.2 \pm 1.4$  msec であり, また, P3 のそれは  $45.3 \pm 3.4$  および  $46.2 \pm 2.0$  msec であり, その後, 刺激輝度を増強させても頂点潜時に有意な変化はなかった。また, いずれの輝度でも正常群と DM 群との間で有意な差はなかった。

### 3. full-field ERG

正常群の律動様小波の O1, O2, O3, O4 の振幅と b 波の振幅との比(O1, O2, O3, O4/b)はそれぞれ  $0.11 \pm 0.05$ ,  $0.09 \pm 0.04$ ,  $0.07 \pm 0.02$ ,  $0.04 \pm 0.03$  であり, 頂点潜時の比はそれぞれ  $0.39 \pm 0.03$ ,  $0.50 \pm 0.12$ ,  $0.73 \pm 0.08$ ,  $0.93 \pm 0.13$  であった。DM 群もほぼ同じ

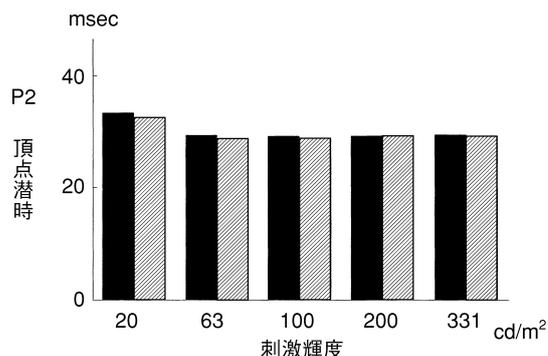


図 8 正常群および網膜症のない DM 群の二次核成分 P2 の頂点潜時の平均値の刺激輝度による変化。正常群(■), DM 群(▨)ともに刺激輝度を増強させても P2 の頂点潜時は短縮しなかった。また, 正常群(■), DM 群(▨)の間にはいずれの刺激輝度でも P2 の頂点潜時に有意差はなかった。

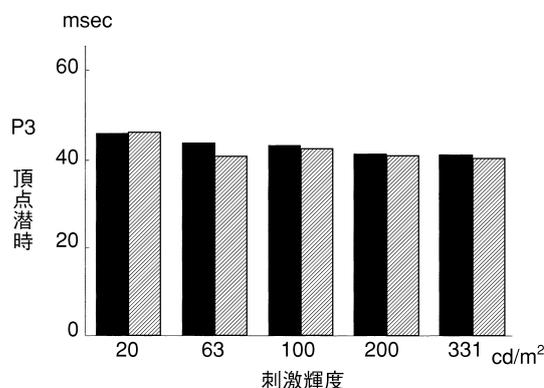


図 9 正常群および網膜症のない DM 群の二次核成分 P3 の頂点潜時の平均値の刺激輝度による変化。正常群(■), DM 群(▨)ともに刺激輝度を増強させても P3 の頂点潜時は短縮しなかった。また, 正常群(■), DM 群(▨)の間にはいずれの刺激輝度でも P3 の頂点潜時に有意差はなかった。

値を示し, 正常群との間に有意差はなかった。

## IV 考 察

m-ERG の一次核成分は 1 回の光刺激に対する網膜の応答であり, 得られる刺激の陰性波と陽性波の起源は full-field ERG の a 波と b 波に比較的近いことがわかっている。二次核成分は 2 回の連続刺激に対する応答で, 1 回目の刺激が 2 回目の刺激による応答に与える影響を示し, 主として網膜内層成分の応答を反映する<sup>12)</sup>と考えられている。著者ら<sup>8)</sup>は前回, 正常眼の m-ERG を記録する際の刺激を低輝度から高輝度へ変化させて, m-ERG を構成する各波形の刺激輝度による変化について検討した。その結果, 二次核成分の波形は, 刺激輝度を 200 から 331 cd/m² へ増強させたときに, 応答密度が有意に増大する群(P1, N1)と増大しない群(N2, P3, N3)とに分けられ, 両者はその特性の相違から, 発生起源に

違いがあると推察した。そこで今回は、DM 群から m-ERG を記録する際に刺激輝度を変え、刺激輝度が二次核成分の各波形に及ぼす影響を正常群の場合と比較した。また、DM 群の m-ERG と full-field ERG の応答とを比較した。さらにこれらの結果から、m-ERG 各波形の起源について考察した。

対象は、鍋島<sup>13)</sup>が正常眼の加齢による m-ERG の変化を検討して、m-ERG 波形は加齢の影響を受けることを確認していることに基づいて、正常群と DM 群の対象眼との年齢層を一致させた。さらに、鍋島<sup>15)</sup>は m-ERG 波形に及ぼす近視の影響についても検討して、一次核成分、二次核成分ともに -3 D 以上の近視眼では正常眼あるいは軽度近視眼に比較して有意な応答密度の低下と頂点潜時の延長を示したことを報告している。したがって、今回の対象は屈折異常の範囲を +3 ~ -3 D とした。

記録の方法として、通常 m-ERG 記録の刺激輝度は 200 cd/m<sup>2</sup> であるが、今回はこの他にこれよりも低輝度と高輝度の刺激も用いた。輝度を低くした場合には応答は小さく、ノイズが大きくなって波形の応答密度と頂点潜時の計測が困難になることが多いので、エレメントのサイズを大きくし、数を少なくした。同様の理由で、最も低輝度の 20 cd/m<sup>2</sup> による刺激の場合には記録時間をその他の場合の 2 倍(8 分)とした。

解析は 19 個のエレメントからの総和である all trace 波形を用いて正常群と DM 群とを比較した。対象の個々のエレメントからの一次核成分(図 2)および二次核成分(図 5)の 19 個の応答はいずれも類似していた。また、19 個の波形は DM 群が正常群よりも大きかった。そこで、得られた各波の特性の検討には、今回は後極部全体の応答として all trace 波形を用いた。したがって、今回の検討は厳密には多局所ではなく後極部全体の応答の検討であるが、多局所網膜電図の刺激方法を用いた記録である。今後は網膜の各エレメントからの個々の応答の変化について検討したいと考える。

糖尿病網膜症の m-ERG について、Fortune ら<sup>15)</sup>は単純糖尿病網膜症の m-ERG の一次核成分を、Palmowski ら<sup>7)</sup>は網膜症のない糖尿病患者、単純および増殖糖尿病網膜症の m-ERG の一次核および二次核成分を調べ、いずれの患者でも振幅は減弱し、潜時は延長することを示した。しかし、前述したように網膜症のない糖尿病患者の full-field ERG の律動様小波の振幅が増大する<sup>5)6)</sup>ことがすでに報告されているが、網膜症のない糖尿病患者の m-ERG については、Palmowski ら<sup>7)</sup>が二次核成分の振幅が減弱したと報告しているのみであり、また、m-ERG と full-field ERG との応答を比較検討した報告はない。

今回の結果では一次核成分の P 1 および二次核成分の P 2 の応答密度は、いずれの刺激輝度でも DM 群で正常

群に比べて有意に大きかった。二次核成分の P 3 は 20 cd/m<sup>2</sup> では DM 群では正常群よりも有意に大きかったが、63 cd/m<sup>2</sup> 以上の刺激輝度では DM 群と正常群との間で有意な差はなかった。

過去に Kohner<sup>16)</sup>は網膜症のない糖尿病患者の full-field ERG の律動様小波振幅の増大を観察し、その理由として網膜血流の増加を挙げている。糖尿病患者の網膜血流増大の機序を、菊池<sup>17)</sup>はグルコースが細胞膜を通過するために必要なグルコーストランスポーターと呼ばれる蛋白構造物の高血糖下での以下に示す作用によって説明している。すなわち、高血糖になると、網膜や腎糸球体ではグルコーストランスポーターがグルコースの細胞内への流入を増加させ、これによって細胞内では解糖系、特にトリカルボン酸(TCA)回路、およびソルビトール回路が活性化し、大量のグルコースを処理する。これらの回路の活性化は組織としては低酸素化を招くので、前毛細血管小動脈が拡張し、血管抵抗を低下させ、血流量が増大するとの考えである。さらに、菊池<sup>17)</sup>はインスリンの欠乏によって血管内に増加するグルコース、遊離脂肪酸、ケトン体、乳酸、プロスタグランジン、グルカゴン、成長ホルモンなどはいずれも全身の血管の拡張をもたらすと述べている。

これに関連して、Sverak ら<sup>5)</sup>および安藤<sup>6)</sup>は空腹時の網膜症のない糖尿病患者にブドウ糖を負荷した 1~2 時間後に full-field ERG を記録し、Sverak ら<sup>5)</sup>は始めに律動様小波が、その後 b 波の振幅が増大したと報告し、安藤<sup>6)</sup>は律動様小波のみが増大したと報告している。その機序として、安藤<sup>6)</sup>は糖尿病のコントロール状態が良好で、血糖値が正常範囲に戻り得るものは、食後の高血糖によって血管が拡張し、網膜の代謝異常が軽減されると考察している。

以上から、今回の DM 群における m-ERG 波形の一次核成分の P 1 および二次核成分の P 2 の応答密度の増大は、眼底に検眼鏡的に異常所見が出現する以前に生じている網膜内のグルコース代謝およびホルモンの影響などによる網膜機能の変化を示した可能性が考えられる。今回の研究では網膜血流の計測を行っていないので、今回の結果と上記の網膜血流、血糖値、網膜代謝との関係は推察の域を出ない。今後の検討の課題としたい。

Palmowski ら<sup>7)</sup>は網膜症のない糖尿病患者の m-ERG の一次核および二次核成分の応答密度が正常眼よりも減弱したと報告し、本報とは異なる。この違いは Palmowski ら<sup>7)</sup>が対象とした網膜症のない糖尿病患者は、糖尿病罹病歴が平均 18.5 年であり、今回の対象の 10 年未満よりも長く、網膜の機能低下が生じ始めている症例であったことによるかも知れない。

full-field ERG の律動様小波は従来から、糖尿病早期の網膜機能を評価する方法として広く用いられている。full-field ERG は杆体成分の応答を多く含むので、錐体

成分の応答を主に記録する m-ERG とは単純に比較はできないが、今回の対象の m-ERG と full-field ERG の応答を比較すると、full-field ERG の律動様小波の振幅および頂点潜時は、正常群と DM 群との間で有意な差がなかったのに対し、m-ERG では DM 群の応答密度が正常群よりも有意に大きい値を示した。この full-field ERG と m-ERG の結果の違いの理由としては、後極部では黄斑部の脈絡膜細動脈網が発達しており、その周辺よりも血流が多い<sup>18)</sup>ので、糖尿病状態で血流が増加した場合には、後極部は周辺部に比べて血流増大の影響が顕著に表れ、後極部の視角約 50° からの応答である m-ERG がこの状況をとらえたとも考えられる。したがって、m-ERG は full-field ERG の律動様小波よりも初期糖尿病患者の網膜の変化を早期にとらえる可能性があり、m-ERG は糖尿病網膜症の進行程度のみならず、網膜症のない糖尿病患者の網膜機能の評価および経過観察に有用な場合があると思われる。

m-ERG の刺激輝度を増強させて記録したとき、一次核成分の P1 および二次核成分の P2 の応答密度は、今回用いた刺激強度の範囲では、正常群、DM 群ともに直線的に増大した。しかし、二次核成分の P3 は刺激輝度 200 cd/m<sup>2</sup> までは刺激の増強とともに応答密度は増大したが、200 から 331 cd/m<sup>2</sup> へ輝度を増しても応答密度は増大しなかった。この DM 群の結果は、前回著者ら<sup>8)</sup>が観察した正常眼の m-ERG 波形の刺激輝度による変化と同様であった。m-ERG の各波形の由来として、従来の報告<sup>11)19)</sup>では一次核成分の P1 および二次核成分の P2 は網膜外層成分に由来し、二次核成分の P3 は網膜内層成分を反映すると推察されている。Sutter ら<sup>11)</sup>は中心窩から等距離の同心円の ring 状の網膜部位からの波形を ring 波形とし、それぞれの ring 上のエレメントからの二次核成分の頂点潜時と、そのエレメントから視神経乳頭までの神経線維の長さとの相関すること、および網膜上の神経節細胞の分布密度と二次核成分の応答密度の大きさとが関係することから、二次核成分には視神経節細胞由来の成分が含まれているとし、この成分を optic nerve head component (以下、ONHC) と呼称した。この ONHC を今回の結果に対応させると、ONHC の頂点潜時は 40 msec 付近であり、今回の P3 に一致することから、二次核成分の P3 には ONHC を含んでいることが推察される。著者ら<sup>8)</sup>は刺激輝度を変化させたときの二次核成分の各波形の応答態度から各波を P1、P2 と、P3 との 2 群に分け、両者の特性の相違は発生源の違いを示していると推察した。今回も前回の考察を確認する結果が得られたことになる。今後、福田分類の AI よりも進行した病態の糖尿病網膜症の二次核成分について検討することによって、その構成波形の起源をさらに明確にしたいと考えている。

以上から、DM 群の m-ERG を記録することは、器質

的に変化が生じる前の早期の糖尿病患者の網膜の機能をとらえることができると考えられた。さらに、m-ERG の各波の応答密度の刺激輝度による態度および DM 群と正常群との応答密度の違いから、二次核成分の P1、P2 と P3 とでは、発生源が異なることが推察された。

稿を終えるに当たり、研究の機会を与えて下さり、終始懇切なご指導とご校閲を賜りました岩手医科大学医学部眼科学教室田澤 豊教授に深謝いたします。また、ご助言ならびにご協力をいただきました、当教室の鍋島隆司先生、佐野真理江先生、後藤寿裕先生、菅原岳史先生に感謝いたします。

## 文 献

- 1) **Sutter EE**: Multi-input VER and ERG analysis for objective perimetry. Proceedings: IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 7th Annual Conference, 414-419, 1985.
- 2) **Sutter EE**: A deterministic approach to nonlinear systems analysis. In: Pintter RB, et al (Eds): Nonlinear Vision. CRC Press, Cleveland, 171-220, 1992.
- 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) **米村大蔵**: E. R. G. に現れる律動様小波. 日眼会誌 66: 1566-1584, 1962.
- 5) **Sverak J, Peregrin J, Hradecky F**: ERG-Beitrag zum Metabolismus der Netzhaut (Glukose-Test). Ophthalmologica 138: 287-291, 1959.
- 6) **安藤文隆**: 糖尿病患者のブドウ糖負荷試験時の律動様小波の研究. 日眼会誌 72: 1232-1243, 1968.
- 7) **Palmowski AM, Sutter EE, Bearse MA, Fung W**: Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. Invest Ophthalmol Vis Sci 38: 2586-2596, 1997.
- 8) **三田真理子, 鍋島隆司, 田澤 豊, 後藤寿裕, 菅原岳史**: 多局所網膜電図波形の刺激輝度による変化. 日眼会誌 105: 77-82, 2001.
- 9) **Emery JM, Little JH**: Phacoemulsification and aspiration of cataract. CV Mosby, St Louis, 45-48, 1979.
- 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, Bearse MA**: The optic nerve head component of the human ERG. Vision Res 39: 419-436, 1999.
- 12) **Larkin RM, Klein S, Ogden TE, Fender DH**: Nonlinear kernels of the human ERG. Biol Cybern 35: 145-160, 1979.
- 13) **鍋島隆司**: 多局所網膜電図波形に対する加齢の影響. 日眼会誌 104: 547-554, 2000.
- 14) **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: 45-49, 1999.

- 15) **Fortune B, Schneck ME, Adams AJ** : Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 2638—2651, 1999.
  - 16) **Kohner EM** : The effect of diabetes on retinovascular function. *Acta Diabet Lat* 8(Suppl 1) : 135—178. 1971.
  - 17) **菊池方利** : 糖尿病網膜症発症以前に何が起きているか. *日本医事新報* 3491 : 127, 1991.
  - 18) **松尾信彦** : 脈絡膜循環の特異性. *日眼会誌* 84 : 2147—2206, 1980.
  - 19) **Bearse MA, Sutter EE, Sim D, Stamper R** : Glaucomatous dysfunction revealed in higher order components of the electroretinogram. *American Academy of Optometry : Vision Science and Its Applications, Technical Digest Series, 1*, Optical Society of America, Washington, 104—107, 1996.
-