

## 多局所網膜電図波形の刺激輝度による変化

三田真理子, 鍋島 隆司, 田澤 豊, 後藤 寿裕, 菅原 岳史

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)の二次核成分の各波形の起源を調べる方法として、刺激輝度を変化させて各波形に及ぼす影響について検討した。

**対象と方法**：対象は正常者 14 名 20 眼である。Visual Evoked Response Imaging System を用いて、刺激エレメントを 19 個とし、光刺激の輝度を 6.3, 20, 63, 200, 331 cd/m<sup>2</sup> の 5 段階に変えて記録した。一次核成分(N1, P1, N2)および二次核成分(P1, N1, P2, N2, P3, N3)の応答密度と頂点潜時を検討した。

**結 果**：m-ERG の各波は、光刺激を変えたときの応答密度の変化によって 2 つの群に分けられた。第 1 の群は一次核成分のすべて、および二次核成分の P1, N1 であり、いずれの刺激輝度においても応答密度は一段階低

輝度の応答密度よりも有意( $p < 0.05$ )に大きかった。第 2 の群は二次核成分の N2, P3, N3 であり、刺激輝度を 200 から 331 cd/m<sup>2</sup> へ増したときの応答密度は増大しなかった。

**結 論**：二次核成分の P1, N1, P2 は刺激輝度に対する応答密度の違いから、N2, P3, N3 とは発生起源が異なる可能性があると考えられた。(日眼会誌 105:77—82, 2001)

**キーワード**：多局所網膜電図(m-ERG), Visual Evoked Response Imaging System (VERIS), 刺激輝度, 二次核成分

## Effects of Stimulus Intensity on Multifocal Electroretinograms

Mariko Mita, Takashi Nabeshima, Yutaka Tazawa, Toshihiro Gotoh and Takeshi Sugawara

Department of Ophthalmology, Iwate Medical University School of Medicine

### Abstract

**Purpose** : To investigate origins of responses of the second order kernel components of multifocal electroretinograms (m-ERGs), the influence of stimulus intensities on the waveform were studied.

**Subjects and Methods** : M-ERGs were recorded from 20 normal eyes of 14 normal adults using a Visual Evoked Response Imaging System with 19 hexagonal stimulus elements with light intensities of 6.3, 20, 63, 200, or 331 cd/m<sup>2</sup>. The response densities and implicit times of the first (N1, P1, N2) and the second order kernel components (P1, N1, P2, N2, P3, N3) of the m-ERGs were measured.

**Results** : The components were divided into two groups based on the behavior of the each component to the stimulus intensity change. The first group consisted of all the first order kernel components and P1 and N1 of the second order kernel components whose response densities were significantly larger ( $p$

$< 0.05$ ) than those of components elicited by stimulus of one grade lower intensity. The second group consisted of N2, P3, and N3 of the second order kernel components whose response densities did not increase when the stimulus intensity was increased from 200 to 331 cd/m<sup>2</sup>.

**Conclusion** : It is probable that in the second order kernel components, the origin of P1, N1, and P2 is different from N2, P3, and N3 because the response to stimulus intensity of the two groups of components was different. (J Jpn Ophthalmol Soc 105 : 77—82, 2001)

**Key words** : Multifocal electroretinogram (m-ERG), Visual Evoked Response Imaging System (VERIS), Stimulus intensities, 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 11 年 12 月 6 日受付, 平成 12 年 7 月 19 日改訂受理)

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

(Received December 6, 1999 and accepted in revised form July 19, 2000)



## I 緒 言

多局所網膜電図(multifocal electroretinogram, m-ERG)は全視野刺激による ERG では検出できない眼底後極部を細分化した局所の網膜の機能を検出できることから、近年は臨床応用が普及してきている。また、m-ERG の各波形の起源についての研究も進み、一次核成分については、Hoodら<sup>1)</sup>はm-ERGの最初の陰性波はflash ERGの最初の陰性波であるa波に、m-ERGの最初の陽性波はflash ERGの陽性波の複合波に対応していると述べている。さらに、m-ERG波形の解析方法の進歩によって、より高次核の成分の抽出が可能になり、二次核成分には双極細胞から神経節細胞までの網膜内層由来の成分が含まれていることが推測されている。しかし、二次核成分の各波形の起源については未だ明確にはされていない。そこで今回、二次核成分の各波形の起源を調べる一つの方法として、低輝度から高輝度の種々の刺激輝度を用いてm-ERGを記録し、その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ので報告する。

## II 実験方法

対象は眼科的異常所見がない正常者14名20眼、年齢は21~56歳(平均34.0歳)である。水晶体に白内障などの混濁がなく、屈折が-3~+3D以内で、矯正視力は1.0以上である。対象眼の視力を測定後にミドリンP<sup>®</sup>(参天)で散瞳した。他眼は遮閉した。

m-ERGの記録および解析にはVisual Evoked Response Imaging System(以下、VERIS、トーマー社製)を用い、閃電極および刺激輝度以外については、鍋島ら<sup>2)</sup>の方法に準じて行った。閃電極はBurian-Allenコンタクトレンズ型電極を用いた。刺激は通常用いられているモニター画面上に縦40°、横50°の視角で、同心円状に配列された19個の六角形のエレメントを、バイナリM系列による疑似ランダム信号によって75Hzの頻度で白と黒とを反転させた。モニターの刺激輝度は、黒が5 cd/m<sup>2</sup>以下であるが、白は6.3, 20, 63, 200, 331 cd/m<sup>2</sup>の5段階に変化させた。刺激パターンの周囲の輝度は40 cd/m<sup>2</sup>とした。被検者に画面中心の固視点を注視させ、記録時間は、輝度が6.3および20 cd/m<sup>2</sup>では30秒間を8回、計4分とし、63, 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5段階の輝度による記録を施行した。

得られた結果の解析は、VERISの解析ソフトであるVeris Science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行った。一次核成分は連続しない1回の刺激による局所網膜の応答であり、通常のフラッシュERGと同じ応答と考えられる。連続した2回の刺激(ダブルフラッシュ)によ

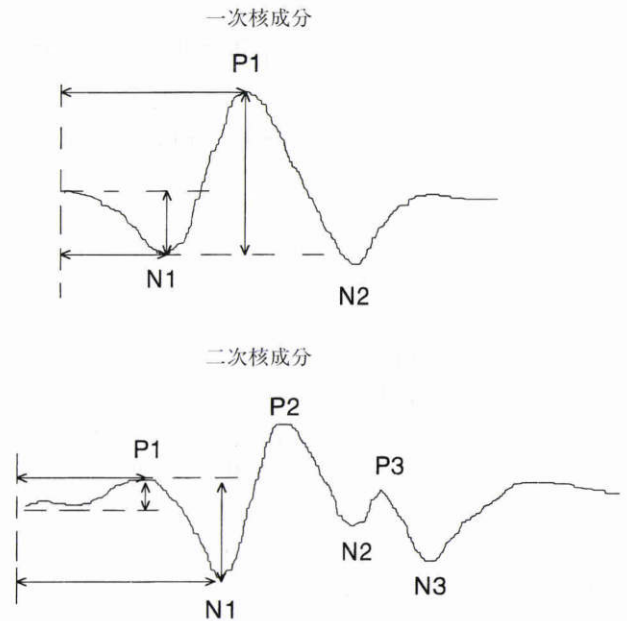


図1 多局所網膜電図(以下、m-ERG)の一次核成分(上)と二次核成分(下)のall trace波形とその計測方法。

応答密度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。

る2回目の応答は、1回目の刺激によって振幅が抑制される。しかし、1回目の刺激によって2回目の応答が抑制されないと仮定して、1回目と2回目の応答を単純加算した波形から、ダブルフラッシュによって得られる実際の波形を差し引いたものが二次核成分<sup>3)</sup>である。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とし、同様に二次核成分の陽性波をP1、P2、P3、陰性波をN1、N2、N3とした(図1)。それぞれの波の応答密度と頂点潜時を求め、刺激輝度による値の変化について検討した。All trace波形の振幅値は図1に示したように、一次核のN1と二次核のP1は基線から頂点まで、それ以降のすべての波は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の時間を計測した。有意差検定にはStudent-t検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

## III 結 果

### 1. 一次核成分

図2に各刺激輝度による一次核成分のall trace波形の1例を示した。波形は輝度が増すに従って各波の応答密度が増大し、頂点潜時は短縮して波形が全体として左方へ移動する傾向があった。

図3に対象20眼から得られた、それぞれの刺激輝度による一次核の各波形の平均応答密度を示した。刺激輝度が6.3 cd/m<sup>2</sup>のときのN1、P1、N2の応答密度(平均値



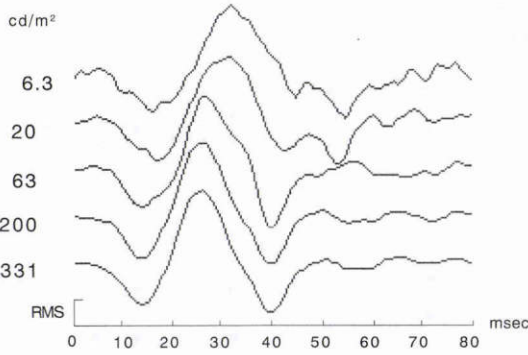


図 2 一次核成分の各刺激輝度による all trace 波形の 1 例。  
刺激輝度を増すと応答密度は増大し、頂点潜時は短縮した。

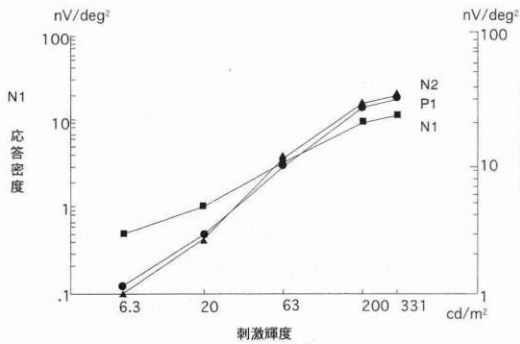


図 3 対象 20 眼の一次核成分各波の応答密度の平均値の刺激輝度による変化。  
いずれの波形も刺激輝度を増すと有意に増大した。

±標準偏差, 以下同様)はそれぞれ  $0.5 \pm 0.92$ ,  $1.16 \pm 0.63$ ,  $1.02 \pm 0.49$  nV/deg<sup>2</sup> であった。刺激輝度を増すと応答密度はいずれの波でも増大し、今回の最大の刺激輝度である 331cd/m<sup>2</sup>での N1, P1, N2は、それぞれ  $11.72 \pm 2.75$ ,  $32.2 \pm 6.41$ ,  $34.08 \pm 7.19$  nV/deg<sup>2</sup> となった。いずれの波形のいずれの輝度においても、応答密度は一段階低輝度の応答密度よりも有意 ( $p < 0.05$ ) に増大していた。

一次核成分の各波形の頂点潜時について、20 眼の平均値の刺激輝度による変化を図 4 に示した。いずれの波形でも刺激輝度が大きいほど、頂点潜時は短くなる傾向にあった。特に、刺激輝度が 20 cd/m<sup>2</sup> の時の N1, P1, N2 の頂点潜時は、それぞれ  $16.54 \pm 1.40$ ,  $31.29 \pm 1.61$ ,  $45.05 \pm 3.73$  msec であったが、63 cd/m<sup>2</sup> のときは、それぞれ  $14.67 \pm 1.26$ ,  $27.59 \pm 2.54$ ,  $41.13 \pm 1.15$  msec に短縮し、この短縮はいずれの波形においても有意 ( $p < 0.05$ ) であった。しかし、刺激輝度を 6.3~20 cd/m<sup>2</sup> まで増した場合、および 63 cd/m<sup>2</sup> よりもさらに増した場合には、各波の頂点潜時は短縮する傾向はあったが、各刺激輝度の間で有意な差はなかった。

2. 二次核成分

図 5 に各刺激輝度による二次核成分の all trace 波形

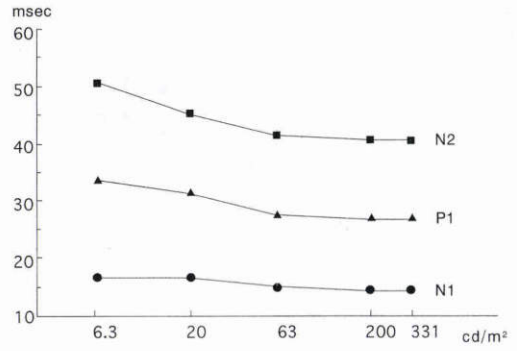


図 4 対象 20 眼の一次核成分各波の頂点潜時の平均値の刺激輝度による変化。  
いずれの波形も刺激輝度を増すと短縮した。

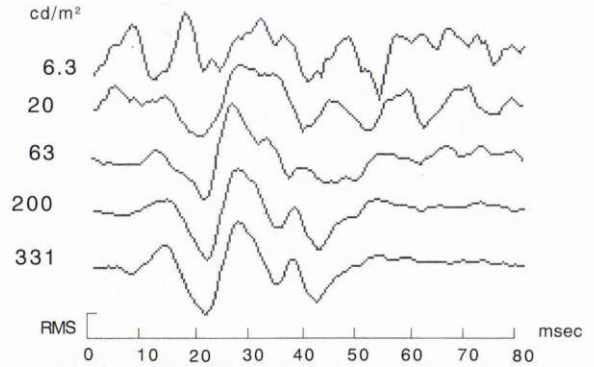


図 5 二次核成分の各刺激輝度による all trace 波形の 1 例。  
刺激輝度を増すと応答密度は増大し、頂点潜時は短縮する傾向があった。

の 1 例を示した。一次核成分と同様に、各波の波形は刺激輝度を増すに従って応答密度は増大し、頂点潜時は短縮して、波形は全体として左方へ移動する傾向があった。

二次核成分の波形は、その応答密度が刺激輝度によって異なる態度を示す 2 つの群に分けられた。すなわち、第 1 の群は P1 および N1 (図 6 A) で、20 眼の平均値は刺激輝度が 6.3, 20, 63, 200, 331 cd/m<sup>2</sup> のとき、それぞれ  $0.13 \pm 0.07$ ,  $0.08 \pm 0.05$ ,  $0.13 \pm 0.12$ ,  $0.79 \pm 0.31$ ,  $1.21 \pm 0.45$  nV/deg<sup>2</sup>, および  $0.46 \pm 0.85$ ,  $0.38 \pm 0.1$ ,  $1.14 \pm 0.38$ ,  $3.80 \pm 0.88$ ,  $4.48 \pm 1.16$  nV/deg<sup>2</sup> であった。この P1 および N1 の応答密度は刺激輝度が 20 cd/m<sup>2</sup> のときに、6.3 cd/m<sup>2</sup> の場合よりも減弱したが、その差は有意ではなかった。63 cd/m<sup>2</sup> 以上の刺激輝度では、一次核成分と同様に、それぞれの刺激強度において一段階低輝度と比較して有意 ( $p < 0.05$ ) に増大していた。第 2 の群は、P2, N2, P3, N3 であり (図 6 B), 刺激輝度が 6.3 cd/m<sup>2</sup> のときの応答密度は、P2, N2, P3, N3 のそれぞれが  $0.17 \pm 0.10$ ,  $0.19 \pm 0.18$ ,  $0.09 \pm 0.10$ ,  $0.14 \pm 0.10$  nV/deg<sup>2</sup> であり、刺激輝度が 200 cd/m<sup>2</sup> までは有意 ( $p < 0.05$ ) に (それぞれ  $2.85 \pm 0.81$ ,  $1.38 \pm 0.47$ ,  $0.36 \pm 0.83$ ,  $1.45 \pm 0.70$  nV/deg<sup>2</sup>) 増大した。しかし、刺激輝度が 331 cd/m<sup>2</sup> のときは (それぞ

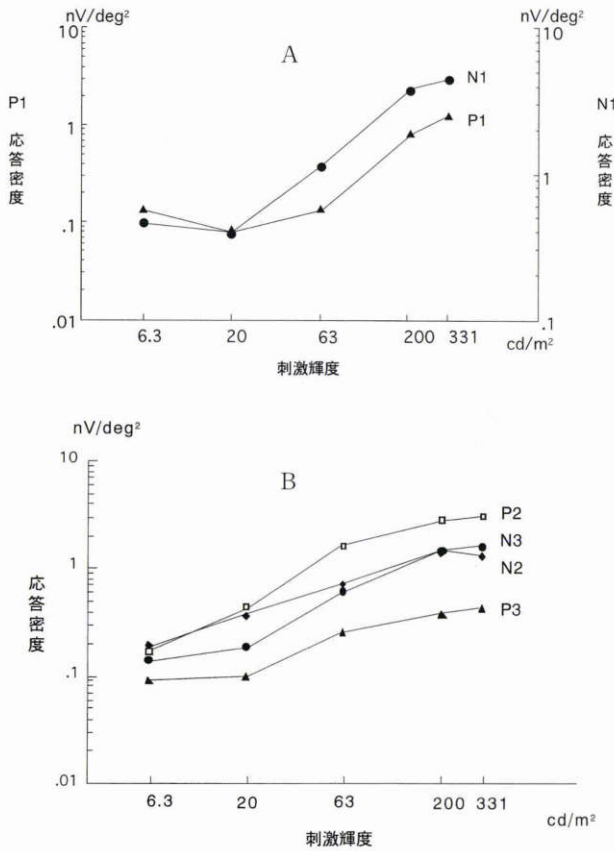


図6 対象20眼の二次核成分の応答密度の平均値の刺激輝度による変化.

A: P1, N1: P1, N1の応答密度は、20 cd/m<sup>2</sup>による刺激ではやや減弱したが、有意な差はなかった。20 cd/m<sup>2</sup>以上では刺激輝度を増強させると有意に増大した。  
 B: P2, N2, P3, N3: P2, N2, P3, N3の応答密度は刺激輝度を200から331 cd/m<sup>2</sup>に増した時に有意な増大はなかった。

れ、 $2.95 \pm 1.04, 1.29 \pm 0.63, 0.43 \pm 0.82, 1.63 \pm 0.76$  nV/deg<sup>2</sup>), 200 cd/m<sup>2</sup>の場合よりも有意に増大することはなかった。

二次核成分の各波の頂点潜時(図7)は、P1およびP2は、刺激輝度が6.3~63 cd/m<sup>2</sup>までは、一段階低い刺激輝度で刺激したときの頂点潜時に比較して有意(p<0.05)に短縮したが、63~331 cd/m<sup>2</sup>まで増したときには有意な短縮はなかった。N1はすべての刺激輝度間で頂点潜時の値に有意な差はなかった。N2は200 cd/m<sup>2</sup>まで増したときにそれぞれの刺激輝度間で有意(p<0.05)に短縮したが、200~331 cd/m<sup>2</sup>に増したときには短縮したが有意ではなかった。また、P3とN3の頂点潜時は、6.3~20 cd/m<sup>2</sup>へ増したときは有意差はなかったが、それ以上の刺激輝度では、一段階低い輝度に比較して有意(p<0.05)に短縮した。

IV 考 按

m-ERGを構成する波形成分の起源を追求する研究と

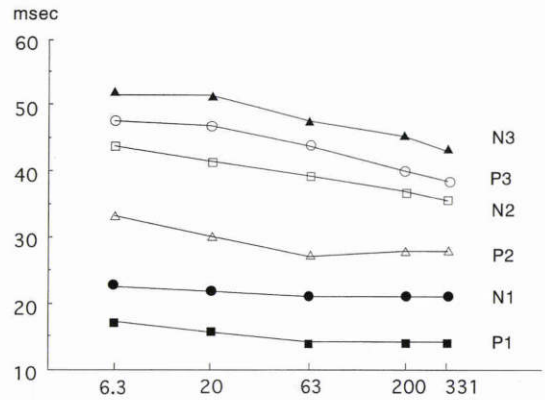


図7 対象20眼の二次核成分の頂点潜時の平均値の刺激輝度による変化.

全体的に刺激輝度を増すと頂点潜時は短縮する傾向にあった。

して、一次核成分については、前述したように、Hoodら<sup>1)</sup>はall traceと各ringの波形について刺激パターン、その周辺の輝度および刺激頻度を変化させて全視野刺激ERGとの比較を行い、刺激に対する波形の態度から、m-ERGの最初の陰性波は全視野刺激ERGのa波と、m-ERGの陽性波は全視野刺激ERGの陽性波の複合波と対応しているとした。さらに、m-ERGの一次核成分の波形と全視野刺激ERGは、同じ背景光と刺激輝度の設定では波形が同じで、重なり合うことから、互いにはほぼ同じ性質を有し、m-ERGの一次核成分の陰性波は視細胞、陽性波は双極細胞の由来であると推察した。これらから、一次核成分の起源として網膜外層が関連していると考えられている。

二次核成分の起源についての研究として、Sutterら<sup>4)</sup>やBearsら<sup>5)</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波形として解析し、網膜における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の関係および頂点潜時から、二次核成分には網膜内層成分由来の成分が含まれているとした。Palmowskiら<sup>6)</sup>は網膜症のない糖尿病患者の二次核成分の応答密度が減弱したことから、また、Wuら<sup>7)</sup>は低頻度刺激によるm-ERGの二次核成分はflash ERGの律動様小波と類似した波形であることから、二次核成分は網膜内層成分を多く反映しているとした。Horiguchiら<sup>8)</sup>は抑制性の神経伝達物質であるグリシンとγ-aminobutyric acid (GABA)をウサギに投与し、その前後にバイナリm系列による疑似ランダム信号による刺激でfull-field ERGを記録したところ、二次核成分のP2とN2の薬剤投与後の振幅が投与前よりも50%減弱したことから、二次核成分は主に網膜内層成分に由来すると報告している。他方、Vaeganら<sup>9)</sup>は36眼の正常眼の二次核成分を平均した波形において、視神経乳頭からの距離によって頂点潜時が変わらなかったことから、二次核成分には網膜内層成分は含まれていないとした。このように、二次核成分を構成



する各波形の起源についてはすべて明確にはされておらず、未だ論議のあるところである。

二次核成分波形の刺激輝度による変化を検討した報告は、我々の知る限りではみられない。今回、二次核成分の刺激輝度の変化に対する all trace 波形の応答の特徴をとらえることによって、二次核成分の各波の起源を知る手掛かりを追求した。

対象の年齢は 21~56 歳であったが、水晶体の光の透過性は 60 代では 30 代よりも約 0.2 log 低下するが、30~50 代では有意な差はなかったとの報告<sup>10)</sup>がある。m-ERG の all trace 波形への加齢の影響について、鍋島<sup>11)</sup>は一次核成分では 60 代以上の、二次核成分では 50 代以上の高齢では、応答密度がそれよりも若い年代と比べて有意 ( $p < 0.05$ ) に減弱すると報告した。したがって、今回の対象の場合には、水晶体の混濁および加齢の影響はないものと考えられる。

低輝度刺激による m-ERG の応答は、振幅が小さく、ノイズが大きくなるので、波形の同定が困難である。今回は、波形の計測を容易にするために、エレメントのサイズを大きくし、数を 19 個に減らした。同様の理由で、低輝度の 6.3 および 20  $\text{cd}/\text{m}^2$  の刺激による場合は、記録時間をそれよりも高輝度の刺激による場合の 2 倍 (8 分) とし、応答の加算回数を多くした。

今回、一次核成分の応答密度は刺激輝度を増したとき有意に増大した。しかし、二次核成分を構成する波形は、今回用いた刺激輝度の範囲において、輝度の増大によって応答密度が増加する波形 (P1, N1) と、ある刺激輝度までは増大するが、それ以上輝度を増しても応答密度が増大しない波形 (P2, N2, P3, N3) との 2 群に分けられた。なお、二次核成分の P1 および N1 の応答密度は、刺激輝度が 20  $\text{cd}/\text{m}^2$  の場合の方が 6.3  $\text{cd}/\text{m}^2$  の場合よりも減弱したが、その差は有意ではなかった。Sutter ら<sup>4)</sup>は二次核成分の波形のうち、頂点潜時が 40 msec 前後の波は視神経乳頭からの距離が離れるに従って頂点潜時が延長し、解剖学的位置関係と一致することから、この波を optic nerve head component (ONHC) と呼称した。ONHC を今回の結果に対応させると、頂点潜時が 40 msec 前後にある P2, N2, P3, N3 に相当する。しかし、このうち P2 について、Sutter ら<sup>4)</sup>はその頂点潜時は視神経乳頭からの距離に関係なくほぼ一定であることから、視細胞由来であるとしている。したがって、P2 は N2, P3, N3 とはその起源を区別して考えてよいと思われる。

視細胞は、弱刺激から強刺激まで広い範囲の強さの刺激に対応した振幅の大きさで反応するのに対して、視細胞からの情報を処理している内層は、刺激輝度がある一定以上になると応答はそれ以上増大はしない。P1, N1 の応答密度は刺激輝度を 200~331  $\text{cd}/\text{m}^2$  に増強したときに増大したが、N2, P3, N3 は増大せずに飽和した。また、錐体の頂点潜時は順応状態によって変化しない。P1,

N1, P2 の頂点潜時は刺激輝度を 63~200  $\text{cd}/\text{m}^2$  へ増しても短縮しなかったが、N2, P3, N3 では短縮し、この短縮は記録経過中の明順応による影響が考えられる。

以上のことから、今回の刺激輝度を変えて二次核成分を記録して、二次核成分を構成する各波形を解析した結果、二次核成分の中でも、一次核成分の応答密度と同様の変化を示した P1, N1 は網膜外層成分である視細胞および双極細胞の応答を主に含んでおり、また、一次核成分とは異なる傾向を示した N2, P3, N3 の各波形は網膜外層成分とは異なった成分を含んでいることが推測された。この二次核成分の N2, P3, N3 が網膜内層成分である神経節細胞に主として由来するか否かは、今後、今回の得られた正常眼の応答の結果と視神経疾患の m-ERG の応答とを比較検討することなどによって追求していきたいと考えている。今回の結果からは二次核成分の各波の起源を判断することはできなかったが、刺激輝度による各波形の変化を観察することは、二次核成分の起源の解析の一助になるものと思われた。

## 文 献

- 1) Hood DC, Seiple W, Holopigian K, Greenstein V: A comparison of the components of multifocal and full-field ERGs. *Vis Neurosci* 14: 533-544, 1997.
- 2) 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.
- 3) Larkin RM, Klein S, Ogden TE, Fender DH: Nonlinear kernels of the human ERG. *Biol Cybern* 35: 145-160, 1979.
- 4) Sutter EE, Bearse MA: Extraction of ganglion cell component from the corneal response. *Vision Science and Its Applications*, OSA Technical Digest Series, 1: Optical Society of America, Washington, 310-313, 1995.
- 5) Bearse MA, Sutter EE, Palmowski MA: New developments toward a clinical test of retinal ganglion cell function. *Vision Science and Its Applications*, OSA Technical Digest Series, 1: Optical Society of America, Washington, 280-283, 1997.
- 6) 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.
- 7) Wu S, Sutter EE: A topographic study of oscillatory potentials in man. *Vis Neurosci* 12: 1013-1025, 1995.
- 8) 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.

- 9) **Vaegan, Sanderson G** : Absence of ganglion cell subcomponents in multifocal luminance electroretinograms. Aust NZJ Ophthalmol 25 (Suppl) : 87—90, 1997.
- 10) **安達恵美子, 他** : 視機能老化の客観的評価—誘発電位の語るもの—. 日眼会誌 93 : 1085—1097, 1989.
- 11) **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.
-