

多局所視覚誘発電位による小児視神経炎の解析

畑瀬 哲尚, 長谷川 茂, 谷本 直之, 三木 淳司, 植木 智志, 臼井 知聡
高木 峰夫, 阿部 春樹

新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻感覚統合医学講座視覚病態学分野

要 約

目的：小児視神経炎 2 例を対象に多局所刺激による視覚誘発電位 (multifocal visually evoked potential : 以下, mVEP) を測定し, 詳細に中心領域の視神経障害の回復過程を解析し, 視力・視野と比較した。

対象と方法：対象は, 片眼性視神経炎を発症した 10 歳と 11 歳の女兒 2 例である。発症時の矯正視力は手動弁, 0.04 で, 両者とも視野障害は広い範囲の中心感度低下・暗点を主とし, 画像診断および神経学的には多発性硬化症を示す所見は認めなかった。mVEP の視覚刺激は Visual Evoked Response Imaging System を使用し, 視角 35 度の範囲で 37 個の六角形のパターンを視覚刺激としてディスプレイに呈示した。

結果：2 例とも視力・視野回復途中の mVEP は, 対

側の健常眼に比べ多くの部位で著明に反応が低下した。ステロイドパルス療法を施行し, 視力・視野がほぼ正常に回復しても mVEP の振幅は対側正常眼の 1/2~1/3 に低下していた。その後経過とともに振幅は徐々に増大し, 対側の mVEP の振幅に近づきつつある。

結論：小児視神経炎では, 視力・視野が正常に回復した後も視神経障害が存在する。mVEP は視神経炎による視神経障害を自覚的視力・視野検査より鋭敏に検出することが可能である。(日眼会誌 109 : 497-503, 2005)

キーワード：多局所視覚誘発電位, 小児視神経炎, 視神経障害, ステロイドパルス療法

Multifocal Visually Evoked Responses in Two Children with Optic Neuritis

Tetsuhisa Hatase, Shigeru Hasegawa, Naoyuki Tanimoto, Atsushi Miki
Satoshi Ueki, Tomoaki Usui, Mineo Takaki and Haruki Abe

Division of Ophthalmology and Visual Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

Abstract

Purpose : Central visual functions of two children with idiopathic optic neuritis were analyzed and followed in the course of the disease by using multifocal visually evoked potentials (mVEP) and other ophthalmological tests.

Subjects and Methods : Two girls 10 and 11 years of age with unilateral optic neuritis participated in this study. At the initial onset of the disease, visual acuity of the patients was below 20/400 and severe central visual field impairment was found in the affected eyes. There were no abnormal neurological or radiological findings suggesting multiple sclerosis in these patients. The mVEPs were recorded with a stimulus of 37 hexagons composed of black and white triangles subtending 35 degrees of visual angle.

Results : The amplitude of mVEPs from many stimulating locations was severely reduced in the course of the recovery of these patients. Although visual acuity and perimetric sensitivity in the af-

ected eyes recovered to normal after steroid pulse therapy, the amplitude of mVEPs still remained 1/3 to 1/2 of that of the opposite healthy eye. The mVEPs gradually recovered to near the level of the opposite healthy eyes at the latest examination.

Conclusions : Recovery from the central visual impairment due to infantile optic neuritis is more gradual than that suggested by subjective ophthalmological examinations. There is still optic nerve dysfunction after visual acuity and visual field have recovered to normal. The mVEP is one of the most sensitive tools for detecting optic nerve dysfunction in patients with optic neuritis.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 109 : 497-503, 2005)

Key words : Multifocal VEP, Optic neuritis, Optic nerve dysfunction, Steroid pulse therapy

別刷請求先：951-8510 新潟市旭町通 1-757 新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻感覚統合医学講座視覚病態学分野 畑瀬 哲尚

(平成 16 年 4 月 8 日受付, 平成 17 年 1 月 14 日改訂受理)

Reprint requests to : Tetsuhisa Hatase, M. D. Division of Ophthalmology and Visual Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University. 1-757 Asahi-machi, Niigata 951-8510, Japan

(Received April 8, 2004 and accepted in revised form January 14, 2005)

I 緒 言

視神経炎の診断と経過観察における視覚誘発電位 (visual evoked potential, VEP) の有用性は広く認められている。しかし、通常の VEP は異なる刺激領域からの多くの反応から成る複合波であり、さらに中心領域の反応がほとんどのため傍中心部の視神経障害の検出は困難である。多局所網膜電図 (multifocal electroretinogram, mERG) は、1992 年に Sutter ら¹⁾ によって開発された検査法で、短時間に同時に網膜の多局所で ERG を測定できる他覚的検査法である。近年、緑内障、黄斑円孔、網膜剝離、網膜中心動脈分枝閉塞症などの様々な疾患の診断に使用されるようになってきた^{2)~7)}。このシステムは ERG だけでなく VEP にも応用が可能であり、多局所視覚誘発電位 (multifocal visual evoked potential, mVEP) は、緑内障⁸⁾、視神経炎の局所視神経障害の評価⁹⁾ や、下垂体腫瘍による両側半盲や脳梗塞による同名半盲などの視路障害による視野欠損部位の他覚的評価¹⁰⁾ に有用であることが報告されている。

小児の視神経炎は成人型に比べ種々の点で異なる。好発年齢は 9~10 歳とされるが、低年齢層の小児の場合訴えが未熟であり、自覚的検査での信頼性も問題となる。その点 VEP は他覚的検査であり、反応の低下、潜時の遅延を計測することにより視神経障害の程度や性質を定量的に評価することが可能である。

従来の単一刺激の VEP に比べ mVEP はより多くの視覚に関する情報を含んでおり、より局所に起因する視神経機能の分析が可能となる。小児視神経炎において mVEP を測定する意義として、① 他覚的な視野障害の検出による診断の確定 (信頼性向上)、② 振幅、潜時の変化をみることにより各局所での視神経機能の回復過程を定量的に評価できることが挙げられる。さらに、将来データを蓄積し成人型視神経炎と比較することにより、成人型と比較して、③ 視神経障害の相違、④ 治療の効果の相違などが明らかとなる可能性がある。以上の点をふまえ、今回我々はまず典型的な小児視神経炎 2 例の mVEP を測定し、視神経炎による視神経障害の回復過程をより詳細に解析し、視力、視野の経過と比較した。

II 測定方法

mVEP の測定には VERIS (Visual Evoked Response Imaging System Tomey 社製)、VERIS Science 3.1 (EDI 社製) を用いた。視覚刺激としては、37 個の六角形パターン (視角 35 度、各六角形は 11 個の白と 11 個の黒から成る、図 1 を陰極線管 (CRT) テレビモニター (MD-1700、中央無線社製) の画面上に呈示した。個々の六角形エレメントを、バイナリ M 系列と呼ばれるランダム系列に従って 75 Hz の頻度で白 (200 cd/m²) または黒 (5 cd/m²) に反転させた。自然瞳孔下で眼前 12 mm

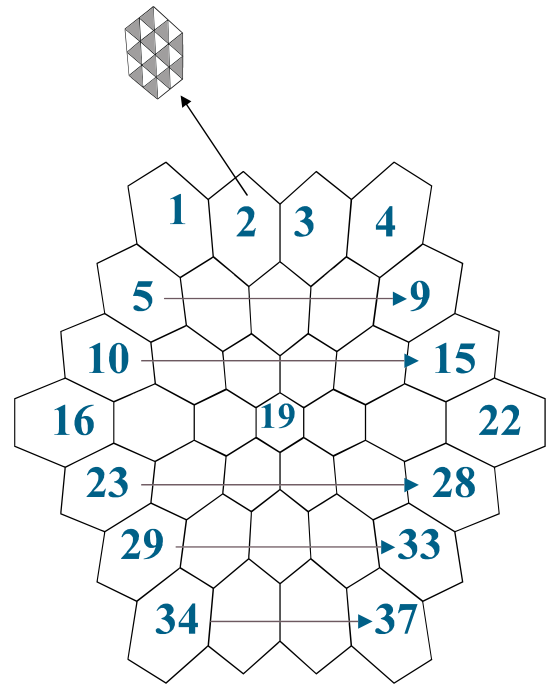


図 1 多局所視覚誘発電位 (multifocal visual evoked potential, mVEP) の視覚刺激。

37 個の六角形パターン (視角 35 度、各六角形は 11 個の白と 11 個の黒から成る)。

部位別解析のために、上記のように番号 (1~37) を付け、中心は 19 とした。

の位置にレンズを置いて最高視力が得られるように視力矯正を行い、網膜上の結像倍率が正視の場合と等しくなるよう検査距離を調節した。対側眼はアイパッチで遮蔽した。片眼の測定時間は約 8 分であった。電極は関電極と不関電極を後頭結節の上下 2 cm の場所に設置した。導出した電位は 10~300 Hz の帯域で 100 万倍に増幅し (RPS 107, Grass 社製)、パーソナルコンピュータ (Power Macintosh 7100/80 AV) で解析した。

視野検査は Goldmann 視野および Humphrey 自動視野計 (central program 30-2) を用いて、完全屈折矯正下に計測した。

III 結果 (症例)

1. 各症例の臨床経過

症例 1: 11 歳、女児。

診 断: 右眼視神経炎。

病 歴: 2001 年 4 月 3 日に右眼の視力低下を自覚し、4 月 7 日近医受診。視力は右眼 0.02 (0.04)、左眼 1.2 (矯正不能)。4 月 10 日に当科紹介初診した。視力は右眼 0.04 (矯正不能)、左眼 1.5 (矯正不能) であった。

右眼に relative afferent papillary defect (以下、RAPD) が確認された。前眼部、中間透光体、眼底に異常はなかった。Goldmann 視野検査で右眼の中心 10°~20° の範囲で暗点が認められた。右眼視神経炎の診断で

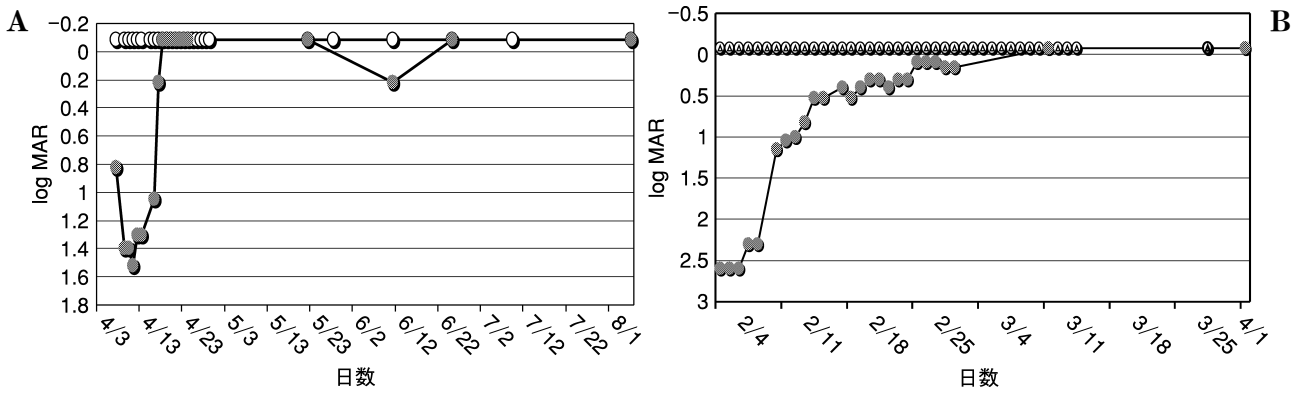


図 2 症例 1(A), 症例 2(B)の視力経過.

横軸を日付, 縦軸を the logarithm minimum angle of resolution (log MAR) 視力とした. 症例 1 の左眼は (○), 右眼は (●), 症例 2 の右眼は (○), 左眼は (●) で示す. log MAR 視力はわかりやすいように軸を反転させてある.

症例 1, 2 ともにステロイドパルス療法後改善し, その後視力低下はなかった.

即日当科入院となった. 4 月 11 日からコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 500 mg 点滴を 3 日間開始. 4 月 14 日からプレドニゾロン 6 錠内服開始, 以後漸減した.

視力はステロイドパルス療法後徐々に改善し, 4 月 18 日には右眼視力 1.2(矯正不能). その後視力低下はなかった(図 2 A). Humphrey 視野検査では, 右眼の mean deviation(以下, MD)は 4 月 9 日には -29.39 dB であったが, 4 月 23 日には -4.94 dB まで改善し, 経過良好によって 4 月 24 日当科退院した. 退院後も MD は順調に改善した(図 3 A). mVEP は 4 月 24 日初めて施行し, 左眼と比べ多くの部位, 特に中心部に著明な振幅の低下, 潜時の延長を認めた(図 4 A). 退院後も, 5 月 22 日, 7 月 3 日, 8 月 6 日に mVEP を合計 3 回施行し, 徐々に振幅は改善したが, 視神経炎発症 3 か月半後の 8 月 6 日の mVEP でも左眼と比較すると依然として振幅の低下, 潜時の延長が存在した(図 4 A). 部位 19 の P 100 潜時は左眼 94 ms に対し, 右眼は 112 ms 前後と約 20 ms の遅延が持続している. 図 5 A は刺激部位(1~37, 図 1)毎に mVEP の平均二乗根(root mean square, RMS 振幅)を 80~180 ms の範囲で計算したものである. RMS 振幅は時間を t, mVEP の電位変化を F(t), 80~180 ms の区間の F(t)の平均値を F0 すると F(t)-F0 の二乗値を 80~180 ms の区間で積分したものを区間で除し, さらにその平方根を計算して求めた.

左眼に比べ 4 月 24 日の右眼の RMS 振幅は著明に低下しており(部位 19 でも約 1/6), 8 月 6 日において部位 19 で約左眼の 1/3 程度に回復しているものの, 下方部位 25~27 では著明な低下が持続している.

症例 2: 10 歳, 女兒.

診断: 左眼視神経炎.

病歴: 2003 年 1 月 8 日感冒様症状を生じ, 近医内科受診. 1 月 28 日左眼の視力低下, 左眼眼痛を自覚し

近医受診. 麦粒腫を疑われ治療した.

2 月 4 日近医受診. 右眼 1.2(矯正不能), 左眼手動弁(矯正不能). 左眼視神経乳頭の発赤, 腫脹を認め, 同日当科紹介初診. 眼窩コンピュータ断層法(CT)によって左眼視神経の腫脹が確認され, 即日当科入院した.

2 月 6 日コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 500 mg 点滴を 3 日間開始.

2 月 9 日プレドニゾロン 6 錠内服開始し, 以後漸減した.

視力はステロイドパルス療法後徐々に改善し, 3 月 1 日には左眼視力は 0.7(0.8)となった(図 2 B). 左眼の Humphrey 視野の MD は 2 月 14 日には -20.95 dB であったが, 2 月 24 日 -8.01 dB まで改善し(図 3 B), 経過良好によって 3 月 2 日当科退院した. 退院後, 3 月 11 日左眼視力は 1.2(矯正不能)まで改善した. 以後視力低下はなかった. Humphrey 視野検査の MD は 4 月 1 日 -3.70 dB と徐々に改善した. 経過中に測定した対側正常眼(右眼)の MD は -3.77~3.81 dB であった. mVEP は 2 月 21 日に初めて施行し, 右眼と比べ多くの部位, 特に中心部に著明な振幅の低下, 潜時の延長を認めた(図 4 B). 退院後も, 3 月 28 日, 6 月 24 日, 8 月 12 日に mVEP を合計 3 回施行し, 徐々に振幅は改善したが, 視神経炎発症 5 か月後の 8 月 12 日の mVEP でも右眼と比較すると依然として振幅の低下, 潜時の延長が存在した(図 4 B). 8 月 12 日の部位 19 の潜時は右眼 93 ms に対して, 123 ms と 30 ms の遅延が持続している. 図 5 B は刺激部位(1~37, 図 1)毎に mVEP の RMS 振幅を 80~180 ms の範囲で計算したものである. 右眼に比べ 2 月 21 日の左眼の RMS 振幅は著明に低下しており(ほぼ雑音レベル), 8 月 12 日においては部位 19 で右眼の約 1/2 程度に回復している.

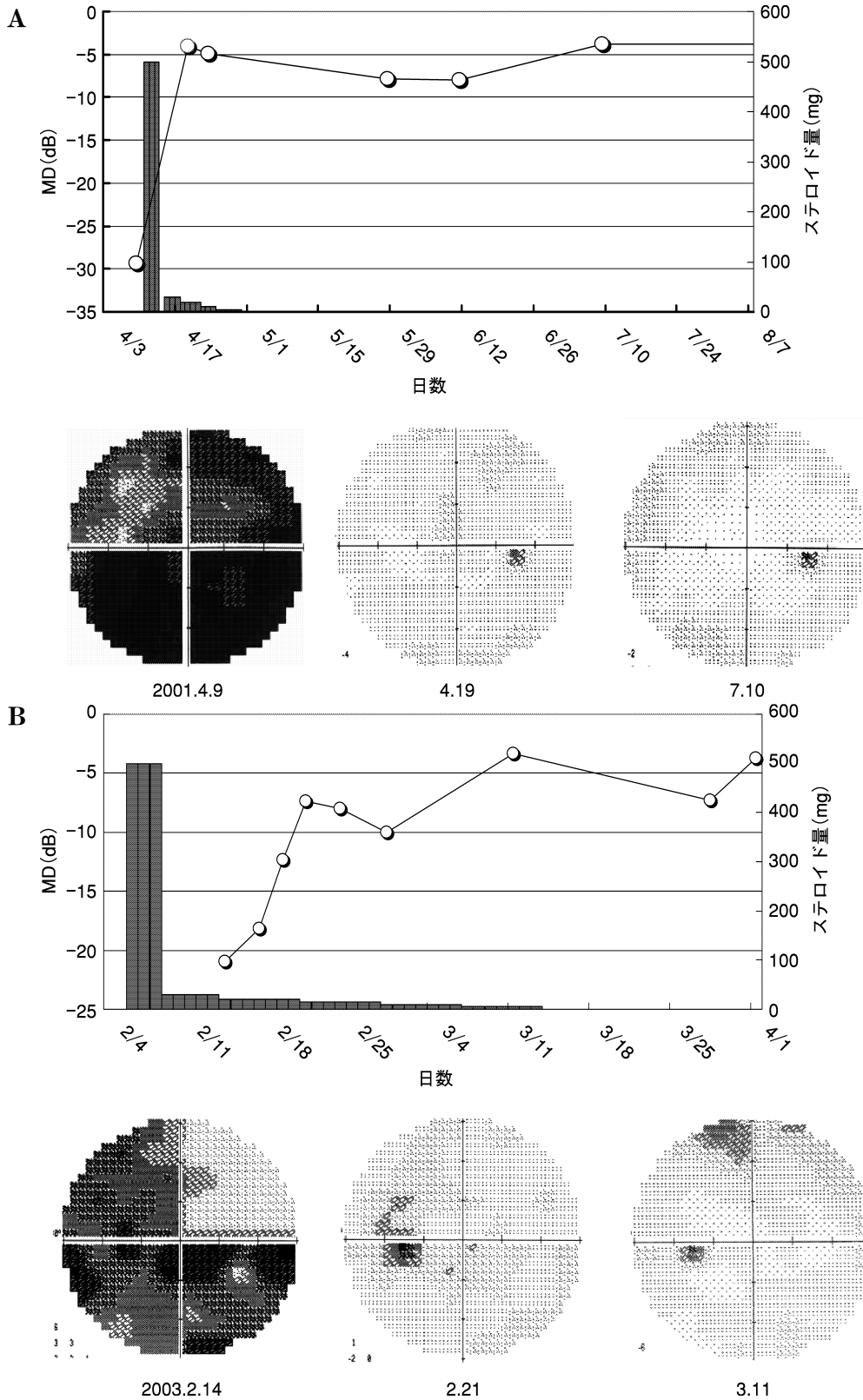


図 3 症例 1(A), 症例 2(B)の Humphrey 視野検査の mean deviation (MD)経過とステロイド量(上段)と Humphrey 視野検査グレースケール経過(下段).
 横軸は日付, 縦軸が平均偏差 (MD, 単位 dB). 棒グラフはステロイド量を示す.
 症例 1, 2 ともにステロイドパルス療法後, MD(○)の改善を認めた. グレースケール上も視野の改善は明らかであった.

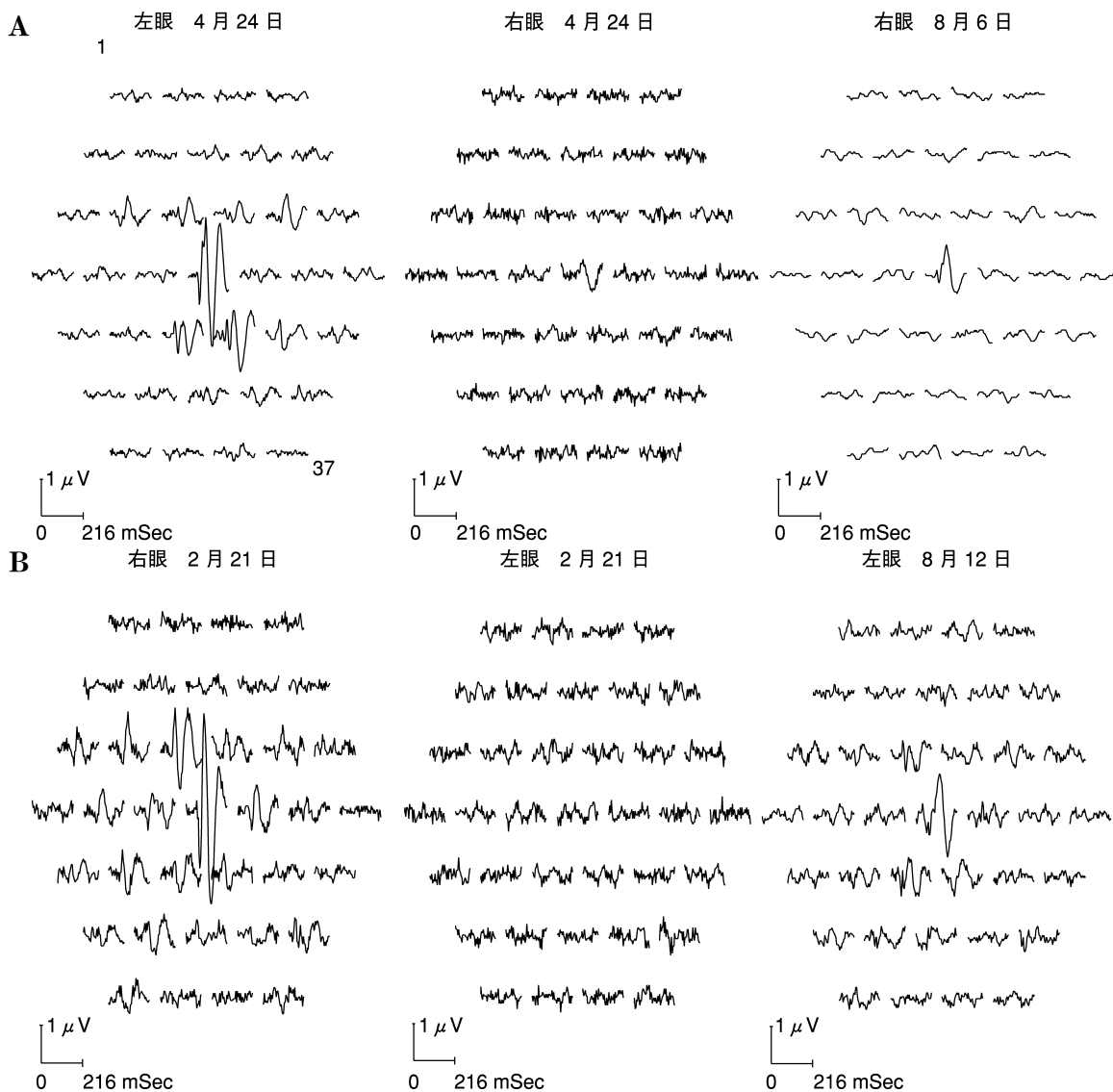


図 4 症例 1(A), 症例 2(B)の mVEP 経過.

- A : 健常眼(左眼)の mVEP は中心の反応が大きく周辺に向かうにつれ急激に小さくなる。患眼(右眼)の 4 月 24 日の mVEP は中心にわずかに反応があるのみであったが, 8 月 6 日には中心の反応が増大し, その隣接領域にもわずかに反応が出現するも, 左眼と比較すると依然として振幅の低下, 潜時の延長が確認された。
- B : 健常眼(右眼)の mVEP は症例 1 と同様に中心の反応が最大であるが症例 1 に比べると, より周辺の反応も比較的明瞭に認められる。患眼(左眼)の 2 月 21 日の mVEP ではほとんど有意な反応は得られなかった。8 月 12 日には中心とその周辺にも反応が確認されるようになるが, 左眼と比較すると依然として振幅の低下, 潜時の延長を継続している。

IV 考 按

mERG は黄斑部を中心とした約 25° の範囲での網膜障害の部位, 範囲, 程度を定量的に測定し, 網膜の機能の評価や治療効果の判定をより客観的に表すことも可能である。しかし, 視神経疾患では mERG は網膜内層から中枢側の視路の障害を検出し難いため, 視機能障害を反映しないといわれている。

一方, 中枢レベルでの視野の評価は通常の VEP で試みられてはいるが, 網膜の局所に対応した VEP を得る

ことは困難である。これは, 網膜の中心から周辺部に行くに従い, 後頭葉の深部に投射されるため, 視野の周辺部に対する VEP の信号を検出するのは困難なためとされている。

Hood ら⁹⁾は mERG に用いられている M 系列による擬似ランダム刺激のアルゴリズムを VEP に応用した mVEP を片眼性視神経炎を対象に測定し, 視力および自覚的視野検査がステロイドパルス療法後に比較的早期に改善するのに対して, mVEP では他眼に比べ局所的に潜時が遅延した領域があることを報告した。また,

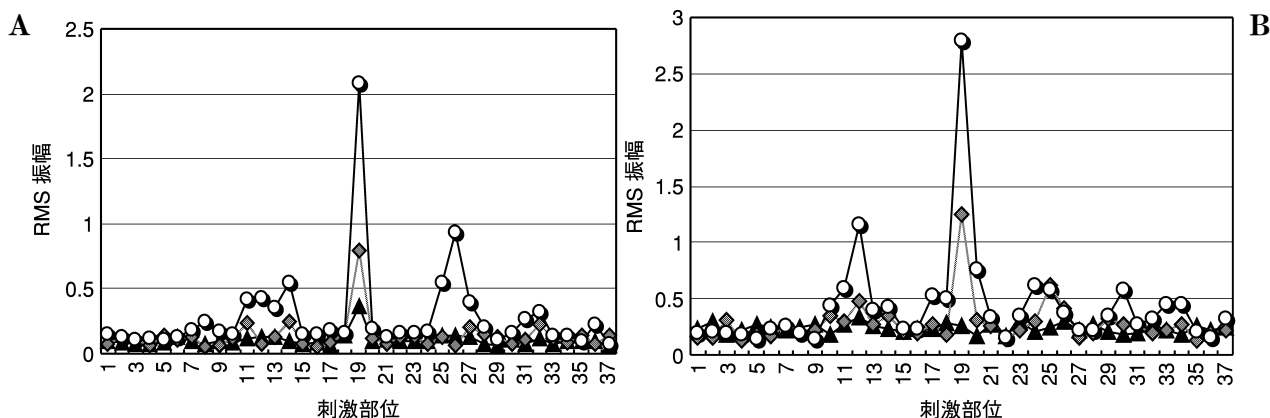


図 5 症例 1(A), 症例 2(B)の刺激部位別の mVEP root mean square(RMS) 振幅。

A : 4 月 24 日の右眼(▲)と左眼(○), 8 月 6 日の右眼(◆)を示す。

健常眼(左眼)の有意な反応のみられたすべての部位の RMS 振幅に比べ 4 月 24 日の患眼(右眼)の RMS 振幅は著明に低下している。8 月 6 日においては部位 19 で約左眼の 1/3 に回復しているが, 下方部位 25 ~27 では著明な低下が持続している。

B : 2 月 21 日の左眼(▲)と右眼(□), 8 月 12 日の左眼(◆)を示す。

健常眼(右眼)の有意な反応のみられたすべての部位で患眼(左眼)の RMS 振幅は著明に低下している。左眼の振幅は 2 月 21 日には全領域で低振幅であったが, 8 月 12 日において部位 25 ほぼ右眼と同程度, 部位 19 で右眼の約 1/2 程度に回復している。

Betsuin ら¹⁰⁾は球後視神経炎や, 脳出血, 脳梗塞による視野障害, 下垂体腺腫による両耳側半盲の領域を mVEP によって解析し, 局所的に振幅の低下, 潜時の延長が存在することを報告した。しかし, mVEP は個体差が大きく, 周辺部の刺激では応答は小さいため, 一般的な臨床検査として用いるにはまだ課題が残されている。

今回, 我々はステロイドパルス療法を行った小児視神経炎の 2 例に対して, mVEP と Humphrey 視野検査により経過を追った。小児視神経炎が成人の視神経炎と大きく異なる点は, ①両眼性が約 50% と多いこと, ②乳頭炎型が約 70% と高いこと(成人では約 20%), ③視力低下は高度だが, おおむね予後はよいこと, ④ウイルス感染が原因であると考えられる症例が多いこと, ⑤ステロイド剤によく反応すること, ⑥多発性硬化症に移行する確率が低いこと¹¹⁾, がある。今回の 2 例はともに何らかのウイルス感染が原因であると考えられ, また発症時・急性期の視力低下は高度であった。そしてステロイドパルス療法後に視力, 自覚的視野検査(Humphrey 視野検査)ともに徐々に改善し正常レベルに回復した。しかし, mVEP では視力, 視野がほぼ正常に回復した後も, 患眼の振幅低下・潜時延長を示す所見が得られた。この傾向は視力, 視野回復後も長期にわたって確認された。以上の結果から, 視神経炎後, 視力, 視野が正常範囲となっても視神経の機能障害はより長期に存在することが明らかである。

静的視野と mVEP の相違の理由としては, 静的視野検査では一定時間の光の点で検査するので, 固視微動などの原因で多数の微小暗点部分を見えている部分の視野で補正してしまう可能性がある(空間的な加算)。また,

検出点以外の局所的な障害は検出することができない。一方, mVEP では視覚刺激による全体の反応を平均加算したものであり, 局所的な障害も平均値の低下として検出することができる。さらに, mVEP で用いる高い反転頻度により, 視神経炎後の時間周波数特性の低下した状態を鋭敏に検出している可能性も高い。今回の 2 例とも視力, 静的視野の MD 値と mVEP を比べるとその相違は明らかである(図 2~5)。症例 1 では視力が 1.2, MD 値が -5 dB とかなり改善していた 4 月 24 日の mVEP は刺激部位 19 で健常眼の 1/6 であり, 他の部位(図 5 A の部位 8, 11~14, 25~27)でも患眼の mVEP はノイズレベルに近い著明な低下を示している。さらに 8 月 6 日の mVEP は視力, MD 値とも 4 月 24 日とほぼ変わらないにもかかわらず, mVEP は明らかな改善傾向を示している(図 5 A, 部位 11, 14, 19, 27, 32)。症例 2 においても同様で視力が 0.5 以上, MD 値が -7 dB に回復しても中心の反応(部位 19)はほぼ 0 である。一方, やや周辺の反応(部位, 11~14)はすでにわずかに認められる。さらに, 静的視野で左右差のない 8 月 12 日において傍中心部の反応が著明に増大し対側眼に近い反応を示しているが, 中心領域の反応は以前よりかなり増大してはいるものの, 対側眼に比べ 1/2 以下に留まっている。mVEP が視神経炎による視神経障害の回復過程をより鋭敏にかつ検出し, かつ視野の部位により回復の経過が異なることが明らかである。

さらに, 緑内障におけるコントラスト感度低下を mVEP を用いて検出する方法も試みられており⁸⁾, 回復期の視神経炎の視神経機能障害をこの方法により解析することにより, さらに高精度で評価することも可能であ

る。また、特に小児では、検査時間が長いと集中力低下や疲労の面で固視が困難になる。今回の 2 例でも対側正常眼の Humphrey 視野検査で MD 値は $-3 \sim -7$ dB とやや不安定であり、自覚的検査の難しさが示された。一方、mVEP は片眼約 8 分と、静的視野検査の約半分の時間で施行できるので、固視を保ち続けることができ、検査の信頼性という面でも有用である。小児と成人との mVEP の所見の違いについては、基本的には同様の結果が予想されるが、小児と成人の視神経の機能的な差異が視神経炎の回復過程で存在するのかどうかは興味を持たれるところであり、今後症例数を増やして検討していきたい。

文 献

- 1) Sutter EE, Tran D : The field topography of ERG components in man. 1. The photopic luminance response. *Vision Res* 32 : 433—466, 1992.
- 2) Kondo M, Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Tanikawa A : Clinical evaluation of multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36 : 2146—2150. 1995.
- 3) 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.
- 4) 横山顕子, 直井信久, 新井三樹, 丸岩 太, 澤田 惇 : 黄斑円孔の多局所網膜電図. *眼紀* 48 : 841—844, 1997.
- 5) 松崎忠幸, 篠田 啓, 井上 真, 石田 晋, 川島 晋一 : 裂孔原性網膜剥離に対する強膜バックリング後の多局所網膜電図. *眼科手術* 14 : 391—394, 2001.
- 6) Ohshima A, Hasegawa S, Takada R, Takagi M, Abe H : Multifocal electroretinograms in patients with branch retinal artery occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 45 : 516—522, 2001.
- 7) Suzuki K, Hasegawa S, Usui T, Ichibe M, Takada R, Takagi M, et al : Multifocal electroretinogram in patients with central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 46 : 308—314, 2002.
- 8) Hasegawa S, Abe H : Mapping of glaucomatous visual field defects by multifocal VEPs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 3341—3348, 2001.
- 9) Hood DC, Odel JG, Zhang X : Tracking the recovery of local optic nerve function after optic neuritis : A multifocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 4032—4038, 2000.
- 10) Betsuin Y, Mashima Y, Ohde H, Inoue R, Oguchi Y : Clinical application of the multifocal VEPs. *Curr Eye Res* 22 : 54—63, 2001.
- 11) Beck EW : Optic neuritis. In : Miller NR, et al (Eds) : *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*. Vol 1. Williams & Wilkins, Baltimore : 599—647, 1998.