

## 多局所網膜電図 Veris III™システムにおける臨床上的問題点の検証

吉井 大<sup>1)</sup>, 長坂英一郎<sup>2)</sup>, 築島 謙次<sup>1)</sup>, 林 弘美<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国立身体障害者リハビリテーションセンター病院眼科, <sup>2)</sup>有限会社メイヨー

### 要 約

**目的:** 眼科医の立場から, 臨床問題のある多局所網膜電図(multifocal electroretinogram, mfERG)の刺激・記録装置である Veris III™システムを検証する。

**対象と方法:** Veris III™システムにテスト波形を入力し, Veris Science™ソフトウェアを用いて解析した。

Veris III™システムの検証項目は, ① M 系列, ② spatial averaging 処理, ③ combination 処理, ④ 陰極線管(cathode ray tube, CRT)モニター(B 4)の蛍光体発光特性である。

**結果:** 通常の設定条件下では, 過去と現在の応答に関係が深い二次核成分には, オーバーラッピング現象は認められなかった。spatial averaging 処理により, 中心部とその周辺部のテスト波形の振幅は, それぞれ原波形の約 50% と約 8.6% であり, 理論値に近似していた。

テスト波形を用いた combination 処理では, 実際に加算した応答の平均値が得られた。CRT モニターの蛍光体発光特性の解析から, 発光し始めて最大輝度に達し, そのピーク値の 90% まで減衰するまで, 85  $\mu$ sec かかることが分かった。

**結論:** Veris III™の M 系列, spatial averaging 処理プログラムおよび combination 処理プログラムには, テスト波形を用いた検証では臨床上的問題点はない。CRT モニター上では, 刺激光は, きわめて短時間の間にスパイク状に発光しており, パターン刺激の構成には細心の注意を要する。(日眼会誌 111: 722-727, 2007)

**キーワード:** 多局所, 網膜電図, 発光特性, M 系列

## Verification of Multifocal Electroretinogram Veris III™ System for Clinical Problems

Masaru Yoshii<sup>1)</sup>, Eiichiro Nagasaka<sup>2)</sup>, Kenji Yanashima<sup>1)</sup> and Hiromi Hayashi<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Eye Clinic, National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities

<sup>2)</sup>Mayo Corporation

### Abstract

**Purpose:** To verify the usefulness of the Veris III™ system, which is said to be problematic in clinical applications for recording multifocal electroretinograms(mfERG) by an ophthalmologist.

**Methods:** A test wave was input to the system and the data were analyzed using Veris Science™ software. The items tested were overlapping, spatial averaging, combination procedures, and emission properties of the cathode ray tube(CRT) monitor (B 4).

**Results:** Overlapping was not observed under the standard stimulus conditions. The data resulting from both spatial averaging and combination procedures coincided with the theoretical calculated data defined by both procedures. Analysis of the emission

properties of the CRT monitor showed that it took 85  $\mu$  seconds from the beginning to the end of the bright emission.

**Conclusions:** No clinical problems were found in the M-sequence program, the spatial averaging procedure, or the combination procedure using several test waves. It is necessary to pay attention to the configuration of pattern stimulation on the CRT monitor (B 4), because it has a very steep emission during a very short time.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 111: 722-727, 2007)

**Key words:** Multifocal, Electroretinogram, Emission, M-sequence

別刷請求先: 359-8555 所沢市並木 4-1 国立身体障害者リハビリテーションセンター病院眼科 吉井 大  
(平成 18 年 6 月 14 日受付, 平成 19 年 4 月 11 日改訂受理)

Reprint requests to: Masaru Yoshii, M.D. Eye Clinic, National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities, 4-1 Namiki, Tokorozawa-shi, Saitama 359-8555, Japan

(Received June 14, 2006 and accepted in revised form April 11, 2007)

## I 緒 言

Veris III™システムにより、従来困難であった局所の網膜電図(electroretinogram, ERG)を、中心窩から視角約 25 度の範囲の眼底後極部における局所から、1 回の検査時間 4 分で一度に記録することが可能となった<sup>1)</sup>。その革新的な発想により生まれた検査機器ではあるが、システムの原理は、その詳細なプログラムが公表されてないため、難解な部分が多い<sup>2)</sup>。最近、眼科領域にも新しい検査機器が続々と登場しているが、そのシステムのチェックは製造メーカーにより確実に行われた後に、眼科医に正しく使われているのか、疑問が残る。

網膜の応答をより局所で求めようとすればするほど、網膜上の刺激面積は小さくなるため、得られる反応も小さくなる。眼底病変のある眼から記録された局所応答は、さらに低振幅波形となる可能性が高くなるため、応答の再現性の問題が生じてくる。多局所網膜電図(multifocal electroretinogram, mfERG)の二次核成分は、現在の応答とその前の過去の応答との関係を表しているため、一次核成分よりもより小さな応答になるうえ、波形にのるノイズも目立つ傾向が出てくる<sup>3,4)</sup>。ノイズの目立つ波形をよく認識する必要があるとシステム設計者が考えたためか、artifact removal 処理(過去に我々が検証<sup>5)</sup>した後に、バグの存在が確認されたが、未だに製造元の EDI 社からプログラムの詳細が明らかにされていない)、combination 処理や spatial averaging 処理という、いずれも波形処理のためのプログラムがインストールされている。しかし、プログラムの原理をよく理解せずに処理した波形を解析する場合や、プログラム自体にバグがあるときには、処理した記録波形の解釈に誤りが生じてくる危険性がある。また、あらかじめ陰極線管(cathode ray tube, CRT)モニターの蛍光体発光特性(註 1)を調べて、自分の設定した刺激条件が、刺激モニター画面上でどのように発光しているかを調べておかないと、自分の眼で見たときの見え方と実際のモニター上の発光パターンとが異なっている場合がある<sup>6,7,8)</sup>。方法論に誤りがあると、得られた結果の解釈と結論の論旨に大きな影響が生じる可能性が高い。

mfERG の個々の波形が小さくてノイズが多いときに、個々の波形を全部加算して一波形として解析する方法(all traces 法)がある。今までに、この方法を用いて波形を解析した論文は多い。この方法は、刺激された網膜の部分が空間的に線形である、すなわち、103 個の個々の刺激エレメントの各応答をすべて足し合わせてできた波形と、103 個のエレメント分の全体を一度に刺激して得られた波形とが一致する、という仮定に依存している。半視野刺激によるパターン網膜電図では、空間的に線形性ではなくて非線形性である<sup>9)</sup>という結果が得られており、mfERG の場合にも空間的に非線形である可能性は否定できない。この all traces 法のプログラムを使って波形解析をするならば、まず、この線形性についての検証を行う必要がある。著者らは、通常、検証できないプログラムを使わないので、今回の報告では、all traces 法の検証は行っていないが、この方法を検証しないで使用した報告は多く、Veris III™システムの臨床上的問題点である。

また、mfERG 二次核成分の有用性が報告されているが、そのオリジナル波形は低振幅波形であり、加算によっても S/N 比の改善度が悪い傾向がある。低振幅波形が記録されたときには、①視機能の低下をよく反映している、②技術的な問題があって、よく記録ができなかった、③検査機器のプログラム上に問題がある、などの可能性がある。二次核成分を抽出するプログラムに③に相当する問題があるのかどうか、この点に疑問を抱き、①mfERG 刺激の基本である M 系列(m-sequence, 註 2)が正しく作動して、オーバーラッピング現象(刺激画面の一番右角のひとつのエレメントのみが光り、他のエレメントが全く光らないように条件を設定すると、実際に光っているエレメントに対応する反応の他に、光っていないエレメントのどこかにも反応が出ているように見える現象)が生じていないか、②mfERG の波形処理に用いられている他のプログラム(spatial averaging 処理, combination 処理)が正しく作動しているか、③CRT モニターの蛍光体発光特性はどのようになっているのか、の点について検証する必要があると考えた。今回、この観点から、mfERG の記録・解析に

### 註 1) CRT モニター(B 4)の蛍光体発光特性

CRT の表示面には蛍光体が塗られ、電子銃から発射された電子ビームが当たるとその点が明るく光る。電子銃の前方周辺には、偏向ヨークというコイルが配置されている。コイルから発生する磁界で、電子ビームの進行方向を自由に曲げることが可能となり、この磁界を高速に制御して、画面全体に電子ビームを走査して画像を表示している。電子銃から電子ビームが発射されると、電子ビームはシャドウマスクの穴を通り、蛍光体に当たって発光する。電子ビームの強さを調節すると、赤・緑・青の明るさが変わり、さまざまな色を表現することが可能になる。電子ビームは、偏向ヨークの発生する磁界により曲げられ、偏向ヨークの磁界を変化させることにより、画面全体に電子ビームを当てることができる。しかし、蛍光体は電子ビームの当たった一瞬しか発光しないので、電子ビームを高速で動かすことによって 1 秒間に何十回も画面を書き換え(=リフレッシュ)、残像効果を生じさせて画像を表示している。したがって、表示面に塗られた蛍光体の状態により画像の状態も異なり、CRT モニターの種類が異なると、発光特性も変わってくる可能性がある。本論文で測定しているリフレッシュタイミングは、垂直同期タイミングと同意である。

使用される Veris III™システムと Veris Science™プログラムについて、単純化したテスト波形を用いて検証を行った。

## II 実験方法

ソフトウェアプログラム自体の検査に必要な機器は、Veris III™システムに精通した正規代理店の担当者が作製した。波形処理プログラムの検証には、生体からの反応ではなく、できるだけ単純化した急峻に立ち上がる陽性波<sup>5)</sup>を用いた。

mfERG は、Veris III™(メイヨー社製)システムにより、刺激・記録を行った。刺激は 103 個の六角形のエレメントが密に配列したパターンを選択し、CRT モニター(刺激野は視角 42 度×45 度)上に呈示した。それぞれの六角形のエレメントは、75 Hz の周波数でランダムに独立して点滅する仕組みになっている。この刺激パターンの平均輝度は 91 cd/m<sup>2</sup>(Lmax=178 cd/m<sup>2</sup>, Lmin=4 cd/m<sup>2</sup>)であり、コントラストは 95% であった。増幅器は、モデル 12-4 Neurodata Acquisition System™(Astro-Med, Inc. Grass Instrument Division, West Warwick, USA)を用い、band-pass フィルターを 10~300 Hz に設定した。mfERG を 1 回記録するのに 4 分間要するため、これを 8 回(1 回 30 秒間)に分けて施行した。mfERG の一次成分と二次核成分は、Veris Science™ソフトウェアプログラム(メイヨー社製)により解析した。

### 1. M 系列によるランダム刺激の検討

図 1 のように、モニター画面右下の六角形エレメントの一つに対応して、刺激パターン検出用のフォトダイオードを設置し、その隣の無構造のバックグラウンド画面上にリフレッシュ(CRT では 1 秒間に何十回も画面を描き換えており、この描き換えのことをリフレッシュという)タイミング用のフォトダイオードを設置した。過去のある時期と現在の時刻で刺激が行われたときだけに応答する発生回路を作製した。この回路を使って、2 個のフォトダイオードにより光刺激とモニターのリフレッ

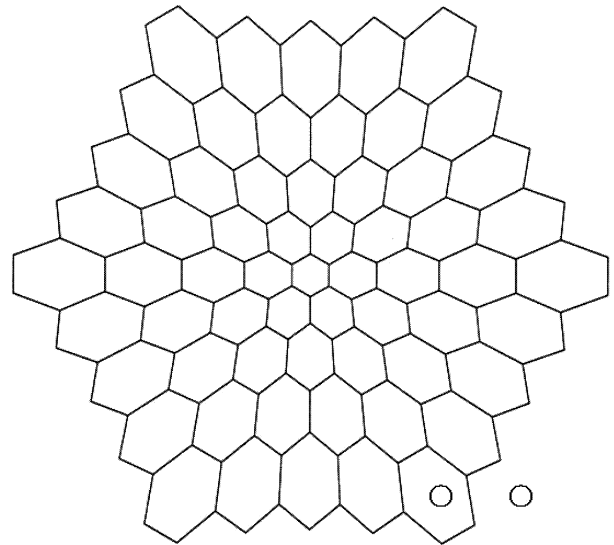


図 1 陰極線管(CRT)画面上のフォトダイオードの位置。

シュタイミングを検出し、シフトレジスタにより過去の刺激を記憶させることが可能であり、現在の刺激とのかけ算を行った。M 系列の周期の長さによる違いを検討するため、Veris Science™の Temporal Setting の条件の検査時間を、A: 通常の 4 分、B: 30 秒に設定してそれぞれ記録した。検査時間を短縮することにより、M 系列の m の値(1 周期の長さを規定する値)も減少することになる。

### 2. spatial averaging 処理プログラムの検証

既に、我々が artifact removal 処理プログラムの検証で使用した発光ダイオードを組み込んだ回路<sup>5)</sup>を使って、CRT モニターの中心部のひとつの六角形エレメントの前に発光ダイオードを置いて、通常の mfERG 刺激を行った。その結果、中心部のひとつの刺激エレメントに相当した部位のみに、急峻なスパイク様の応答が得られた。この応答波形をテスト波形として利用し、spatial averaging 処理を行った。処理後に得られた波形の実測値が、理論値と一致するかどうか検討した。

註 2) M 系列: Veris の刺激法の基礎となる数式。m 値は、1 周期分の長さを規定しており、 $2^m-1$  枚の刺激画面が用意されている。この数式を使うことにより、ある刺激エレメントが発光する確率が、ランダムに 2 分の 1 になるように設定される。数式は、以下の漸化式で示される。

$$H(k) = H(k-6) \oplus H(k-8) \oplus H(k-13) \oplus H(k-14)$$

ここで、 $\oplus$  の記号は、2 を法とする和を表すものとする。2 を法とする和とは、1 を“真”、0 を“偽”対応させれば、これは排他的論理和となる。排他的論理和の真理表は、以下のようになっている。

入 力		出 力	刺激エレメント
A	B	A $\oplus$ B	発光状態
0	0	0	暗
0	1	1	明
1	0	1	明
1	1	0	暗

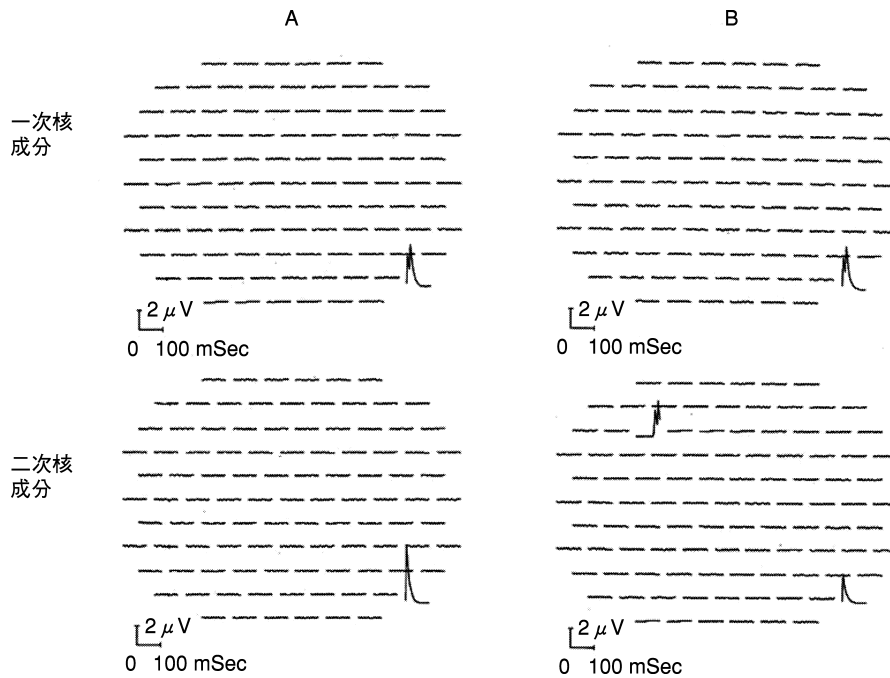


図 2 刺激時間 4 分(A)と 30 秒(B)における一次核成分と二次核成分.

### 3. combination 処理プログラムの検証

3種類のテスト波形(gain 1, gain 2, gain 4)を Veris システムに入力し、実際にそれらの波形を適当に組合わせて加算し、gain 1+gain 2+gain 4, gain 2+gain 4 のようにして combination 処理を行った。得られた結果が、算術的に平均加算の状態になっているかどうかを計測して、理論値と比較した。

### 4. CRT モニターの蛍光体発光特性

CRT モニターの蛍光体発光特性は、モニターの種類によって異なるので、Veris III™に付属しているモニター(B 4)の製造元(中央無線株式会社)で、同一モニターの蛍光体発光特性について測定を依頼した。パルススポット法(ブラウン管上の1点のみをパルス幅 0.5 μsec で発光させたときの発光特性を測定する方法)で測定した結果から発光特性曲線を作成し、Veris III™の 1 フレームを作るために要する時間(13.3 msec)の中で、実際に CRT 上で発光している時間の長さを計測した。

## III 結 果

発生回路を用いて、Veris III™の標準設定下(図 2 A)で得られた応答は、一次核成分も二次核成分も、CRT モニター右下のフォトダイオードを設置した六角形の部分からのみ波形が検出された。記録時間を 4 分から 30 秒へ変更して同様に記録を行った結果を、図 2 B に示した。一次核成分の場合(上段)には、標準設定の記録と同様に、右下の六角形に相当する位置にだけ応答が認められるが、二次核成分(下段)には右下の六角形に相当する位置以外にも、応答が観察された。

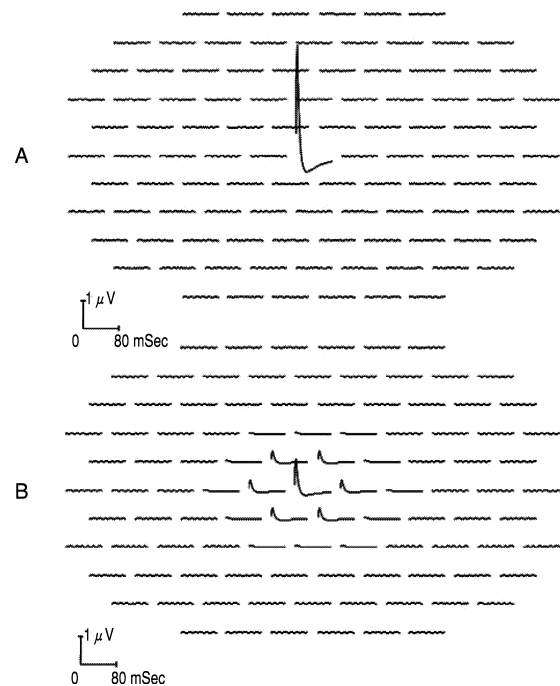


図 3 spatial averaging 処理の検証。  
A：テスト波形，B：処理 1 回後の波形。

中心部にのみ急峻なスパイク状の波形のあるテスト波形(図 3 A)に対して、spatial averaging 処理を 1 回行うことにより、中心部の波形の周囲に、テスト波形よりも低振幅の波形が出現した(図 3 B)。中心部のテスト波形の振幅は、4.6 μV から 2.3 μV へ減衰し、元波形よりも 50% 減少した振幅となった。その周辺部の波形が平坦であった部位に出現した波形の振幅は、0.4 μV で

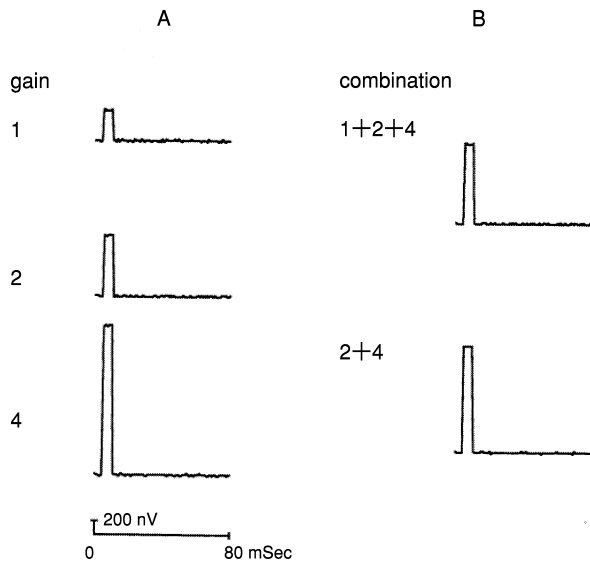


図 4 combination 処理の検証。

A: 3種類異なる gain のテスト波形。  
B: 1 回処理後の波形。

あった。この振幅は、元波形の 8.6% に相当した。

3種類のシグナル強度の異なるテスト波形を用いて行った combination 処理の検証では、それぞれのテスト波形を加算した平均値(理論値)と、個々のテスト波形を用いて実際に combination 処理を行って得られた波形の振幅を計測した(図 4)。gain 1+gain 2+gain 4 は、理論値が 1.18 mV、実測値が 1.17 mV(図 4 B 上段)、gain 2+gain 4 は理論値が 1.54 mV、実測値が 1.51 mV(図 4 B 下段)、とほぼ一致した。

パルススポット法で測定した CRT モニターの蛍光体発光特性曲線を図 5 に示す。モニター上で発光し始めて最大輝度に達し、そのピーク値の 90% まで減衰するまで、85  $\mu$ sec かかることが分かった。

#### IV 考 按

視覚電気生理学の領域の検査機器として、アメリカで開発されてから、既に 5 年以上日本で販売されている mfERG (Veris II<sup>TM</sup>, III<sup>TM</sup>, メイヨー社製)がある。全世界では、既に約 500 台 (Veris I<sup>TM</sup>, II<sup>TM</sup> を含む) 以上の mfERG 検査装置が稼働しているようである。検査装置のプログラムメニューをクリックするだけで、種々の波形解析が瞬時に可能となるが、実際にどのような性質や効果をもった解析プログラムなのか、付属の取り扱い説明書を読んだだけでは理解しにくい。そこで、眼科医が、可能な限り自分で検査機器をチェックする必要性が生じてくる。

mfERG 二次核成分の分析が臨床に有用であるとする報告<sup>3)</sup>がある。二次核成分の波形自体が小さい<sup>4)</sup>ため、記録された二次核成分の個々の波形をみて眼底病変と関連づけることは容易でない。現在の Veris III<sup>TM</sup> に標準設

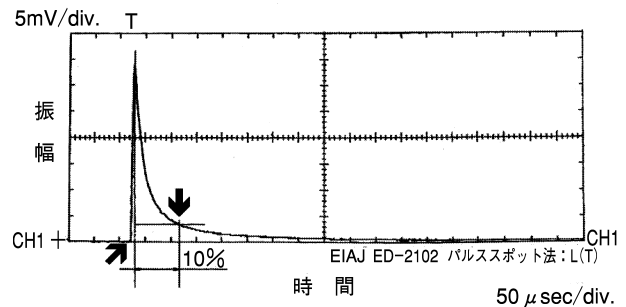


図 5 蛍光体発光特性曲線。

陰極線管(CRT)の画面上で、発光(↗)してからピークに達し、その後減衰して 90% まで低下(↓)するのに、85  $\mu$ sec かかる。縦軸: 5 mV/div., 横軸: 50  $\mu$ sec/div.

定されている M 系列の数値は  $2^{14}-1$  であり、検査時間は約 4 分に設定される。この条件では、一次核成分も二次核成分にも、オーバーラッピング現象が観察されない(図 2 A)。検査時間が約 30 秒に短縮される(図 2 B)と、M 系列の数値は、 $2^{11}-1$  となり、刺激をしていない領域からも反応が得られることになり、その結果、本来の応答が歪められる可能性が高い。

実験回路を作るために生体工学の専門的知識が必要となるが、用いるテスト波形は単純であり、解析しやすいほど我々臨床医には、検証方法も簡単で、得られた結果も理解しやすい。

spatial averaging 処理(図 3)の原理は、Veris 使用解説書によれば以下のように記載されている。「ある刺激エレメント (E 1) における反応 (R 1) の spatial averaging 処理 1 回後の反応 ( $R_{COMBI}$ ) は、その周囲の刺激エレメント (E 2, E 3, E 4, E 5, E 6, E 7) における応答 (それぞれ対応して、R 2, R 3, R 4, R 5, R 6, R 7) の 17% ずつを加算して 2 で割った応答に、R 1 の半分の応答を加えたものである。」すなわち、

$$R_{COMBI} = R1 \times 0.5 + (R2 + R3 + R4 + R5 + R6 + R7) \times 0.17/2$$

この公式に当てはめて理論値を計算すると、実験で用いたテスト波形の周囲が平坦な波形であるから、 $R_{COMBI}$  は元波形の 50%、その周囲のエレメントの部位には元波形の 8.5% の振幅を有する波形が出現する。この理論値は、実際に測定した実測値とほぼ一致している。このテスト波形を用いて検証する方法により、単に振幅値が合致するかどうかのみならず、spatial averaging 処理というプログラムが、実際にどのような効果を有するのか視覚的に理解することができる。

combination 処理(図 4)は、通常の平均加算とほとんど同じプログラムである。3種類の異なる振幅値を有するテスト波形の中の 2 種類と 3 種類を選択して単純加算し、combination 処理を行った。得られた波形の実測値は、いずれも平均加算によって計算した理論値とほぼ一致していた。

Veris III™では、刺激の 1 フレームごとの刺激間隔が 13.3 msec (75 Hz) に設定されている。刺激が行われて CRT モニター上で光っている時間は 85  $\mu$ sec (図 5) なので、ほとんど光らずに暗くなっていると考えられる時間は、約 13.2 msec となる。N 枚のフレームを連続して光るように設定すると、人間の目にはその  $N \times 13.3$  msec の間はずっと発光して光っているように見えるため、on 刺激<sup>6)</sup>として使用できそうにみえる。ところが実際には、約 0.1 msec の時間だけ光ってから約 13.2 msec 暗くなるという状態が N 回繰り返されていることに他ならないのであり、これは本当の on 刺激にはなっていない。一般に、理想的な視覚刺激を作ることは難しいが、Veris システムを使って on-off 刺激を行う場合には、この点に注意して研究結果を考察する必要があり、CRT よりも、液晶を応用したデジタルプロジェクションシステムの優越性を示した報告<sup>10)</sup>もある。s 波を記録するための刺激方法では、原著<sup>8)</sup>では 1 フレーム目の刺激がいきなり 60 cd/m<sup>2</sup>のベースラインから発光して 200 cd/m<sup>2</sup>のピークまで達すると記述されている。実際には、CRT モニターの蛍光体発光特性曲線 (図 5) から明らかなように、0 cd/m<sup>2</sup>のベースラインから発光している。CRT 画面上で、視覚的にグレイから白に光るように見えたとしても、実際には、黒から白に光っているのである。

我々眼科医は、新しい検査機器が導入されると、そのシステム自体が正しいものであるという仮定を前提に、いきなり臨床応用を進める傾向がある。Veris™システムを臨床で使用する場合に留意すべき点<sup>11)</sup>は、① 検査前に機器の検査原理を十分に理解して、正常被検者で十分な検討を行うこと、② 臨床応用では、他の検査所見と合致するかどうか総合的に判断し、常に問題点を抽出するように検討すること、③ 同じ検査機器での結果が他の報告者と異なる場合は、その違いが検査機器自体に問題がある可能性も考慮すること、④ 製造元でその問題点を解決できない、または解決しようとしなない場合は、ユーザー側で可能な検証方法を考えて実行すること、が重要であると考えられる。さらに、眼科医と担当の生体工学のエンジニアが、お互いにフィードバックをかけながら、そのシステムの問題点を洗い出して解決しようとする努力も大切である。検査機器のコンピュータープログラムがいかに複雑であっても、その長所と短所をよ

く理解して臨床応用することが重要である。

本研究にご協力いただきました、中央無線株式会社設計一課、吹原俊彦氏に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Sutter EE, Tran D : The field topography of ERG components in man I. The photopic luminance response. *Vision Res* 32 : 433—446, 1992.
- 2) 吉井 大 : 多局所網膜電図の問題点. *神経眼科* 15 : 461—464, 1998.
- 3) 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.
- 4) Yoshii M, Yanashima K, Wada H, Sakemi F, Enoki T : Analysis of second-order kernel response components of multifocal electroretinograms elicited from normal subjects. *Jpn J Ophthalmol* 45 : 247—251, 2001.
- 5) Yoshii M, Yanashima K, Suzuki S, Okisaka S : Artifact removal procedure distorts multifocal electroretinogram. *Jpn J Ophthalmol* 44 : 419—423, 2000.
- 6) Kondo M, Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Tanikawa A : Recording multifocal electroretinogram on and off responses in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 547—580, 1998.
- 7) Marmor MF, Tan F, Sutter EE, Bearse MA : Topography of cone electrophysiology in the enhanced S cone syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 1866—1873, 1999.
- 8) Sano M, Tazawa Y, Nabesgima T, Mita M : A new wavelet in the multifocal electroretinogram, probably originating from ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 1666—1672, 2002.
- 9) Yoshii M, Päärmann A : Hemiretinal stimuli elicit different amplitudes in the pattern electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 72 : 21—30, 1989.
- 10) Keating D, Parks S, Malloch C, Evans A : A comparison of CRT and digital stimulus delivery methods in the multifocal ERG. *Doc Ophthalmol* 102 : 95—144, 2001.
- 11) 吉井 大 : II. 視覚電気生理学的検査. 吉井 大 (編) : 視覚電気生理アトラス. メディカル葦出版, 東京, 9—23, 2001.