(昭和63年度 第92回総会)

# 宿題報告

# 黄斑部疾患の基礎と臨床

黄斑部局所 ERG の研究 (図44.表2)

三 宅 養 三(名古屋大学医学部眼科)

共同研究者

粟屋	忍	柳田	和夫	近藤	俊	矢ケ崎	奇克哉	市川	一夫
三浦	元也	水野	計彦	寺崎	浩子	堀口	正之	太田	一郎
城山	敬康	深津	康博	石川	恵	齋藤	昭		
			(:	名古屋大	(学眼科)	)			
		広	瀬 竜 考	き (ハー	バードフ	大学眼科	.)		
尾崎	浩	小倉	明恵	簗瀬	純	春日	敏郎	城宝	浩
			6.1.1	- And the state	HI WATT A				

(山之内製薬開発研究所)

# Studies of Local Macular ERG

### Yozo Miyake

Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine

#### 要 約

ヒト黄斑部局所 ERG は過去に多くの研究者の研究対象とされたが、未だ臨床に定着した検査法として完成 されていない. 全面視野刺激により得られる a 波, b 波, 律動様小波, off 反応等の諸要素が黄斑部局所 ERG として安定して記録されれば黄斑部の病態生理がより多く解明され得る.以下の研究を行った.1. ヒトとカニ クイザルに於いて正常眼, 種々の大きさを持つ限局性黄斑萎縮, 種々の大きさの円形光凝固を施行したサル眼 を実験対象として局所 ERG の至適記録条件や反応特性について検討した.2. 我々は赤外線眼底カメラを利 用して眼底モニター下にヒトの局所 ERG を記録してきたが, 改良を重ねヒトの黄斑部局所 ERG において a 波, b 波, off 反応のみならず, 律動様小波 (OPs)の記録に成功した.72名の正常者で検討したところ, 黄斑 部局所 ERG の OPs は 3 ~ 4 個の小波より成り, 各々の小波の頂点間隔時間の平均は6.5msec であり, 網膜全 面刺激による ERG の OPs のそれと一致した.3. 刺激光の大きさを変える事と中心部を刺激しない ring 刺 激を使用して fovea, parafovea, perifovea に於ける a 波, b 波, OPs の電位分布を検討した.中心部 5° (fovea) では a 波, b 波に比し OPs が選択的に小さく, parafovea から perifovea に進むにつれて OPs の分 布が a 波, b 波に比べ相対的に増加する事が判明した.4.15°の半円刺激を用いて上方,下方,耳側,鼻側の 局所 ERG の電位分布を調べた.a 波, b 波, OPs ともに上方網膜の方が下方網膜より有意に振幅が大きかった. 耳側網膜と鼻側網膜とでは a 波, b 波には差はないが, OPs のみが耳側網膜が鼻側網膜に比べ強い有意性(p< 0.001)を持って振幅が大きい事が判明した.5. 種々の黄斑疾患の局所 ERG を検討した.特に小心性漿液性

別刷請求先:466 名古屋市昭和区鶴舞町65 名古屋大学医学部眼科学教室 三宅 養三 (昭和63年7月4日受付) Reprint requests to: Yozo Miyake, M.D. Dept. of Ophthalmol., Nagoya Univ. School of Med. 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466, Japan (Accepted for publication July 4, 1988) 2 - (1420)

脈絡膜症と白内障手術後に症じた嚢腫様黄斑浮腫の多数例を比較検討し、両者の病態生理の差異が局所 ERG の諸要素の分析より示された.多くの黄斑疾患に対して局所 ERG の諸要素を正確に記録し測定すると従来 我々が螢光眼底写真や自覚的視機能から考えていた病態生理には必ずしも一致しない新しい機能的側面が捉 えられる.特に局所 ERG の OPs はある種の黄斑疾患では異常検出の感度が非常に高く,黄斑疾患の解析に重 要な要素となり得る.(日眼 92:1419-1449, 1988)

#### Abstract

The studies of local macular electroretinogram (ERG) have been made with special reference to its suitable recording condition and functional properties by using fundus monitoring system in human and cynomolgus monkey. By improving the signal to noise ratio, we successfully recorded the oscillatory potentials in addition to a-wave, b-wave and off-response in human macular region. The human macular oscillatory potentials (OPs) consisted of 3 to 4 wavelets with a mean peak interval of approximately 6.5msec, consistent with that recorded with conventional full-field stimulus over the entire retina. The distribution of OPs in relation to those in a-wave and b-wave was studied. The amplitude of a-wave, b-wave and OPs of the upper macular region was significantly larger than that of lower macular region. The changes of amplitude in response to the spot size and ring stimuli indicated that the distribution of OPs is relatively sparse in the fovea, and it becomes relatively more dense than those of a-wave and b-wave from the fovea toward the parafovea, and even more strikingly toward the perifovea. There was no statistical difference of amplitude in both a-wave and b-wave between nasal and temporal macular region. However, the amplitude of OPs in temporal macular region was significantly larger than that in nasal macular region. We studied several macular diseases with local macular ERG in terms of a-wave, b-wave, off-response and OPs. In some macular diseases, such as diabetic maculopathy, cystoid macular edema or convalescent stage of idiopathic central serous chorioretinopathy, the macular OPs were selectively reduced, leaving the a-wave and b-wave intact. The macular OPs can be a sensitive indicator to assess the macular function in several macular diseases. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92:1419-1449, 1988)

Key words: local macular ERG, suitable recording condition, macular oscillatory potentials, distribution of ERG in macular region, selective reduction of macular oscillatory potentials

I 緒 言

黄斑部の他覚的視機能検査として黄斑部局所 electroretinogram (以後局所 ERG と略) について主 に述べる. ヒトの局所 ERG が黄斑部視機能の生理学 的分析にとって興味深く,また臨床疾患の診断,病態 生理の分析,予後の評価,治療成績の評価等に重要で あろう事は容易に想像された.そのため古くから多く の研究者の研究対象とされてきた<sup>1)~19)</sup>.本邦の研究者 からも卓越した業績が示され<sup>20)~40)</sup>,特に Jacobson, Kawasaki, Hirose<sup>23)</sup>あるいは Nagata, Honda による 一連の研究<sup>24)~33)</sup>はヒトの局所 ERG を臨床応用する 場合の基礎的事項を網羅しておりその後の研究者の指

### 針として大きく貢献した.

一方このような先人の多大の努力にもかかわらず局 所 ERG はまだ臨床に定着した検査法として完成の域 に達したとは言えない. すなわち得られる反応が真の 局所反応である場合には反応振幅は極めて小さく, そ のため過去に報告されたヒトの局所 ERG の大部分は 単に b 波あるいは高頻度のフリッカー光による反応 の測定に止まり ERG 分析としての情報量が限られて いた. 全面視野刺激による ERG (以後 mass ERG と 略)により得られる a 波, b 波, 律動様小波, off 反応 等の諸要素が局所 ERG として安定して記録されれば 黄斑部の病態生理がより多く解明され得る. Mass ERG に匹敵する諸要素の記録には著しい記録条件の

キーワード: 黄斑部局所 ERG, 至適記録条件, 黄斑部の律動様小波, 黄斑部の ERG 分布, 黄斑部の律動様小 波の選択的減弱

向上(例えば signal to noise ratio の向上)が必要と なるがこれに加え臨床疾患を検査する上で重要な事は 眼底の刺激部位の確認である. そのため直像 鏡<sup>11)~13)39</sup>, 細隙灯顕微鏡<sup>41)~43)</sup>を用いて眼底直視下に 記録する努力もなされてきた.

著者は1976年に Boston の Retina Foundation の広 瀬竜夫教授の下で細隙灯顕微鏡を用いて眼底直視下に 記録するヒト局所 ERG の研究<sup>41)~43)</sup>に従事したが,帰 朝後1981年に赤外線テレビジョン眼底カメラを改造し た局所 ERG 装置を試作し<sup>44)</sup>以後前述の諸点を考慮し ながら改良を重ねてきた<sup>45)~49</sup>. その結果我々が目的と した諸点をほぼ満足する記録が得られるようになり, 特にヒト黄斑部の ERG 律動様小波の記録が可能と なった<sup>49)</sup>. これに伴いヒト黄斑部の ERG 特性や臨床 疾患に関して多くの新知見が得られここに報告する.

# II 限局性黄斑部障害と mass ERG

ヒトの局所 ERG を論ずる前に限局性黄斑部障害が 我々が日常臨床に使用している mass ERG にどの程 度反映するかに関して検討した.

3 例の片眼性限局性黄斑萎縮(黄斑コロボーマの可 能性が強い)を検討した. 3 例のコロボーマ様萎縮の 大きさは異っており図1に示したように症例1, 2, 3 は各々直径約8°~10°, 11°~12°, 17°~20°の円形萎縮 を有している. Mass ERG は既報<sup>50</sup>した全面視野刺激 装置を用いて錐体系 ERG (photopic ERG, 30Hz フ リッカーERG)が患眼と健眼とで比較された(図2). 症例2と3では患眼の photopic ERG が健眼より減弱 しているが同じく錐体系 ERG である 30Hz フリッ カーERG では健眼と患眼に差がみられない.

黄斑部限局性障害と錐体系 mass ERG の関係をさ らに詳しく定量的に検討するためカニクイザルを用い た実験を行った.この詳細は他報する<sup>51)</sup>.カニクイザル の黄斑部にアルゴンレーザー光凝固(ニデック AC2000を使用し200 $\mu$ , 0.2sec, 0.2w)を中心窩を中心 に直径5°, 10°の部位に密に行い凝固前をコントロー ルとし凝固1カ月以後に記録した ERGと比較した. なお一部のカニクイザルの眼球は凝固後組織学的に検 討され凝固部網膜視細胞の完全な崩壊と凝固部以外の 網膜の無傷性が確認された.

図 3 に photopic ERG と 30Hz フ リッカーERG の 結果を示す. Mass ERG の記録法は既報<sup>52</sup>した方法に 準じた. Photopic ERG は青色背景光下(背景光強度 は scotopic b 波の反応閾値より約2.2 log 強い光)に



図1 黄斑コロボーマ様萎縮を示す3症例。

白色刺激光(網膜全面照射,刺激時間 8msec の駆形波 刺激)により記録した.30Hz フリッカーERG は白色 光による網膜全面照射による刺激で記録した.関電極 は川端式の白金電極,不関電極は Beckman 型皮膚電 極を用いた.ERG は全身麻酔下(笑気と酸素を3:1 にした吸入麻酔,0.8%塩化スキサメトニウムの点滴) に施行され散瞳し60分以上の暗順応後に記録を開始し た.



9号



図2 図1に示した3症例のphotopic ERG(左)と30 Hz フリッカーERG(右). 各々の症例の上段は患眼, 下段は健眼からの反応. 症例2と3のphotopic ERGにのみ患眼の軽度の減弱がみられる.

図3の縦軸はb波振幅,あるいは30Hzフリッカー ERG振幅,横軸に刺激強度(log)を示す.最大刺激強 度(0.0)は64.2cd/m<sup>2</sup>(diffuserの内面輝度)である. 光凝固前の5頭をコントロールとし5°,10°の凝固群 の平均を各刺激光強度で比較した.Photopic ERGの b波には多くの刺激光強度でコントロールに比し凝固 群の有意な振幅の減弱がみられたが30Hzフリッカー ERGの振幅には有意な減弱がみられる条件は少な かった.

ヒトの網膜全体の錐体の総数は約700万といわれ中 心部5°では約11万,中心部16°では約69万の錐体があ るとの報告がある<sup>53)</sup>.錐体系 mass ERG が錐体機能の 総和であると単純に仮定すると中心部10°以内の錐体 が機能を失っても他の部位の錐体が健在であれば錐体 系 mass ERG の振幅低下は非常にわずかであろう事 は想像され,また臨床的な黄斑疾患の分析からこれを 支持する所見は多くみられる<sup>54)55)</sup>.今回示した片眼性 の限局性黄斑萎縮例に於て15°以上の大きさを持つ萎



図 3 カニクイザルの mass ERG の photopic b 波 (上図) と30Hz フリッカーERG (下図)の刺激一振 幅曲線. 縦軸は振幅, 横軸は比較刺激強度(log). 各 シンボル (光凝固前 (●), 5°光凝固 (○), 10°光凝 固 (△))は5頭の平均値, 縦のバーは標準誤差を示 す (\*:p<0.05, \*\*:p<0.01).

縮例ですら健眼と比較した場合 photopic ERG には軽 度の差がみられたものの 30Hz フリッカーERG には 左右眼差が検出されなかった.しかし注目すべき事は 図1の症例2,3では photobic ERG にのみ健眼に比 較して患眼の減弱が観察された事である.この様なわ ずかの振幅の減弱は健眼をコントロールとした場合に 検出される程度の変化であり正常者の標準偏差を基準 とした場合は完全に正常範囲内の振幅であるが,興味 深い事は 30Hz フリッカーERG は健眼と患眼で差が 検出出来ない事である.この事実はカニクイザルを用 いた実験でも示唆された(図3).この事は photopic ERG (杆体機能を充分に飽和させる背景光下で赤色あ るいは白色刺激を用いた single flash ERG)は 30Hz フリッカーERG よりも黄斑部に限局した病変を多少 敏感に反映する可能性を示唆している.しかし,上述 した様にたとえ15<sup>5</sup>以上の大きさを持つ黄斑部の限局 性病変に於いてすら病変部が錐体系 mass ERG に与 える影響は著しく少なく黄斑部局所 ERG の重要性が 増す.

# III 局所 ERG

微小電極を網膜に直接接触させ、その部位の ERG を記録する "局所 ERG" は動物を用いた実験には多く 使用されているが<sup>56)57)</sup>、ヒトで無侵襲的に光を与えた 部位のみからの ERG(局所 ERG)を記録するには散乱 光を抑えたいわゆる "focal stimulus" を用いる必要が ある<sup>3)~6)</sup>. この "focal stimulus" を作成するには背景 光が原則的に必要とされ、背景光強度と範囲、刺激光 強度の至適な組合せが "focal stimulus" を作り出  $j^{21)23)24)44)$ .

従来刺激光が"focal"である事を証明する手段とし て,視神経乳頭を視神経乳頭の大きさの刺激で刺激し た場合にこの部位から反応が記録されないことが必要 条件とされた。乳頭から反応が出ない事は必要条件で はあるが,十分条件ではないかも知れない.すなわち, 乳頭の周囲の錐体密度は黄斑部に比べて著しく低く, そのため散乱光が乳頭周囲の網膜を刺激して反応が出 なくても,同じ散乱光が黄斑部を刺激した場合には反 応が生じる可能性がある。黄斑部局所 ERG を記録す るためにはこの点を詰める必要がある。そのためカニ クイザルを用いて次の実験を行なった。

カニクイザルの局所 ERG は既報<sup>58)</sup>した眼底モニ ター下に記録する装置を用いて記録された.この動物 実験用局所 ERG 記録装置の詳細は他報<sup>59)</sup>するが,眼 底が光路上に組み込まれた眼底観察用レンズより反射 鏡を通し側面から観察出来る特徴がある.この装置は 刺激光強度,刺激頻度,背景光強度等を後述するヒト の局所 ERG に使用するのと同じ条件にも設定する事 が出来,今回ヒト局所 ERG の理論的背景を詰める目 的で使用された.

カニクイザルの視神経乳頭の直径は約5°であり, 4.7°の刺激 spot を用いて全麻下で局所 ERG を記録した.図4に実験結果を示す.刺激頻度は20Hz であり, ロックインアンプを用いて振幅計測が行なわれた.本 実験の背景光は心理物理学的に充分に杆体系の応答を 抑える事が出来るとされている3.7 log scotopic





trolands であり、黒丸は中心窩の刺激、黒三角は乳頭 の刺激である. 原則的に同一サルの5回の記録の平均 を示してある.図の縦軸は振幅,横軸は刺激光強度を 示している. 黒三角で示した乳頭からは刺激光強度が 4.9 log scotopic trolands (黒矢印) までは反応は検出 されないが、5.1 log scotopic trolands 以上の刺激強 度では反応が検出される。一方図の白丸は約5°の光凝 固を黄斑部に行ない, その凝固部に光刺激を与え得ら れた反応で一回の結果が示してある. 黄斑部の凝固部 からは乳頭より約0.2 log 弱い光刺激で反応が検出さ れる. この事は前述の予想のように乳頭周囲と黄斑部 の錐体密度の差異に起因する可能性が強く、ヒトの局 所 ERG の至適条件設定に有益な示唆を与える. すな わち仮にカニクイザルの結果をヒトにあてはめ得ると すると,背景光を一定にして5°刺激を用いて乳頭の刺 激を行ない反応が検出されない最強度刺激より約0.2 log 弱い刺激光を用いれば黄斑部に於いても局所性を 保ち,かつ最も大きな振幅が得られる,いわゆる局所 ERG の至適条件と表現出来る条件を設定出来る60).具 体的に述べると、カニクイザルで背景光が3.7 log scotopic trolands の場合には局所 ERG 至適記録条件 の刺激光強度はそれより1.0 log 強い4.7 log scotopic trolands であった.



図5 網膜での種々の部位より記録した正常者の局所 ERGとVERの同時記録(上)と4例の正常者の百 分率振幅(下).VERは図5,7,9,10,11,12 のいずれも単極誘導によるものであり,inionの電 極が上向きの電位として示されている.刺激 spot は 直径5°,5 Hz 刺激,256回の加算を行った.

ヒトの局所 ERG 装置に関しては詳しく既報した<sup>44)~49)</sup>. 記録中, 眼底をモニターするため赤外線テレビジョン眼底カメラ(Canon CR-45NM)を改造し刺激光, 背景光, 固視点が組み込まれた. 背景光はカメラを通して45°の視角で与えられ, さらに45°より周辺部の背景光が備えられた. Burian-Allen 型双極コンタクトレンズ<sup>61)</sup>が ERG 記録用電極とされ, このレンズを挿入したままで鮮明な眼底をテレビジョンにモニターすることが可能であった. 刺激光と背景光の強さは各々約 30cd/m<sup>2</sup>, 3cd/m<sup>2</sup>であった. 局所反応記録には散瞳後, 原則的に 5Hz の駆形波刺激 (on/off = 1.0)を用い, 256回, あるいは512回の平均加算を行なった.  $40\mu V$  以上の基線動揺は加算から除外する装置を併用した.

図5に直径5°の刺激光を用いて正常者の中心窩から水平経線上に7.5°の間隙で刺激 spot を移動させた時の各部位に於ける局所 ERG と visual evoked response (VER)の同時記録の1例(上段)と4名の正常者の振幅(最大振幅を100%とした比較振幅)を示す(下段). ERG, VER ともに中心窩から離れるとその振幅は低下し,視神経乳頭からは記録されない.図6



図6 2.2 log scotopic trolands の白色背景光下にお いて4.7°の検査光をカニクイザルの中心窩から水平 径線上に耳側に4.5°の間隙で移動させた時と,視神 経乳頭を刺激した時の局所 ERG. ヒトの局所 ERG 記録とほぼ同じ条件下に記録した. 黄斑部での局所 ERG の振幅,頂点時間,網膜各部位での変化はヒト に類似した.

にカニクイザルの局所 ERG の水平経線上各位置に於 ける反応の1例を示す. 刺激 spot の大きさは4.7°であ り,刺激光,背景光,刺激頻度はヒトの記録とほぼ同 じ条件である。カニクイザルでもほぼヒトと同じ振幅 の変化が見られた. さらにカニクイザルの局所 ERG の振幅. 頂点時間は同じ条件で記録したヒトの反応と よく類似しているため、カニクイザルを用いた局所 ERG の詳しい分析はヒトの局所 ERG の解析にも充 分に役立つと想像される. そのため以後ヒトの局所 ERGの解析にカニクイザルの所見を参考にする場合 がある.図5,6に示したように、刺激 spot が中心窩 から離れると、振幅が著しく低下する事や、視神経乳 頭上の刺激では反応が検出されない事は, 我々が記録 している反応が杆体系反応ではなく, 錐体系反応であ る事を示している.しかし前述したように、この事実 は局所反応としての必要条件を満たすが十分条件とは



図7 図1に示した黄斑萎縮例に対して、萎縮部と同じか少し小さい刺激光を用いて萎縮部を刺激して得られた局所 ERG, VER(左)と同じ刺激により健眼から得られた ERG, VER(右).

言えない.図5から分かるように、乳頭と中心窩を挟 んで対象的な位置にある耳側網膜15°の部位では、ERG は殆ど記録出来ないほど小さい. すなわちこの部位の 錐体密度は中心窩に比べ、著しく低い事がこの主因と 考えられる。そのため乳頭上から反応が検出されなく ても乳頭周囲の錐体密度では散乱光による反応を生ず る程の感度を有しない事が考えられ、より正確に反応 の局所性を論ずるには、ヒトの限局性黄斑部萎縮に対 し、それと近い大きさの spot size で刺激して、そこか ら反応が検出されない事を示す必要がある。そのため 図1に示した種々の大きさの片眼性黄斑萎縮に対し, それと同じかそれよりわずかに小さな刺激 spot で萎 縮部を刺激し、反応が検出されるか否かを検討した。 図7にその結果を示す.具体的に述べると症例1には 6°, 症例2には10°, 症例3には15°の刺激 spot を用い、 ERGとVERの同時記録を行ない健眼の反応と比較 した.いずれの症例も萎縮部内に刺激 spot を入れた場 合には反応は検出されず,図2の結果と併せ検討する と,我々の記録している反応が黄斑部領域にも通用す る局所反応である事が証明される。

上述した症例は、いずれも萎縮部が刺激光に対して も散乱光に対しても最も感度の良い中心窩を含んでい たが、次にこの中心窩が良く機能しており中心窩の非 常に近くに萎縮部が存在し、この萎縮部内を刺激した 場合に果たして散乱光が中心窩を刺激して反応を生じ 得るか否かを検討した。図8に検討した1例を示す。 この症例は中心窩から非常に近い耳側網膜に図に示し たような直径約17~20°の限局性萎縮部があり、この萎



図8 中心窩をわずかに回避した耳側の萎縮巣(左)に対して,直径15°の spot 刺激を 図に示した様な刺激(右)を行った。中心部にみられる小光点が中心窩である。



図9 図8の右に示した様に萎縮部を刺激して得られた局所 ERG, VER (A)と同じ刺激 spot を中心窩を含んで鼻側の健康網膜を刺激して得られた反応(B).(A)では ERG は消失しているが、わずかのVER が認められる。

縮部は中心窩を回避しているため視力は0.9と良好で ある.図8,右に示したように直径15°の刺激 spot を用 いて萎縮部を刺激した場合(図9A)と,中心窩を含ん だ正常の鼻側網膜を中心に刺激した場合(図9B)の反 応を比較した.AではERGは全く消失しているが VERにわずかの反応が見られる.Aで見られるVER は散乱光による反応であるため,中心窩が良好に機能 している場合には現在我々が使用している背景光で は、散乱光による中心窩からのVERの反応を抑えき れない事を示している.この事実はERGに比べ VER の中心窩での感度は著しく高く,Pottsら<sup>62)</sup>が述べた 0.06°の赤色刺激によっても,VERが記録される事実 とも符合するとともに,中心窩が良好に機能している 場合のVERに対する"focal stimulus"の作成が,ERG のそれよりはるかに困難である事を示している.

次に,我々がヒトで記録している局所反応の特性を 検討した.我々の記録装置の刺激光は約30cd/m<sup>2</sup> (scotopic trolandにして約log3.2)とそれ程強くな く,背景光は約1log弱い光を用いている.これら刺激 光と背景光が錐体と杆体の活動という生理的見地か ら,どのレベルにあるかを検討した.図10は直径5°の 刺激 spotを用い5Hzの刺激頻度で同時記録した ERGと VERである.上段は背景光を切った時の,下 段は背景光下の記録である.各々の左側の反応は刺激 光を中心窩に,右側の反応は乳頭にあてた時の反応で ある.背景光を切った場合には刺激 spotを中心窩と乳 頭にあてた場合にはいずれも類似した反応が記録され



図10 背景光の有無による正常者の5Hz 小光点刺激 による ERG, VER. 直径 5°の spot 刺激を中心窩 (fovea)(左)と視神経乳頭(disc)(右)にあて,背 景光の無い時(上)と有る時(下)の ERG, VER を 比較した.背景光が無い場合には fovea では 2 峰 性, disc では 1 峰性の ERG が得られる.背景光が有 る時には fovea では頂点時間の短い陽性波が残り disc では反応が消失する(詳細は本文参照).

る. この場合刺激光の大きさは5°であるため,乳頭に あてた時の反応はすべて散乱光による反応と考えられ る. しかし中心窩と乳頭とにあてた ERG を注意深く 比較するとわずかな違いが見られる. すなわち中心窩 にあてた ERG には,頂点時間の長い陽性波に先行し て,比較的頂点時間の短い陽性波が見られるのに対し, 乳頭にあてた ERG ではこの頂点時間の短い陽性波が 見られない. この背景光を切った時に見られる 2 峰性 の陽性波に関しては Armington<sup>5)</sup>, Brindley<sup>6)</sup>, Nagata ら<sup>25)</sup>も触れているが,背景光下では中心窩に光をあて た時に頂点時間の長い陽性波は消失し短い陽性波のみ が残り,乳頭に光をあてた時にはいずれも消失する事



図11 背景光の有無による正常者の30Hz 小光点刺激 による ERG, VER. 直径5°の刺激 spot で図10と同 じ実験を行った. 5 Hz 刺激と異なり30Hz 刺激で は背景光が無い状態でも disc から反応が検出され ない(右上).

から, 散乱光は主に頂点時間の長い陽性波を生じさせ ていると考えられる.背景光を切った状態で中心窩に 刺激 spot をあてた時に生ずる2峰性の陽性波は、その 頂点時間の差より早い成分が主に錐体系, 遅い成分が 主に杆体系反応と考えられる.これが正しいとすると, 乳頭上にあてた場合の散乱光のみにより生ずる反応は 大部分杆体系反応である事になる. この事をさらに明 確にするために選択的錐体系刺激である 30Hz フリッ カー刺激を用いて,正常者で同じ実験を行なった.図 11にその結果を示す.この実験の刺激光は直径5°であ る. 興味深い事に 30Hz フリッカー光を用いると, 背景 光を使用しないにもかかわらず、乳頭上に光をあてた 場合に ERG, VER ともに反応は記録されなかった. さ らに杆体系機能が消失している小口氏病に於いて 5Hzの刺激で同様の実験を行なった。図12にその結果 を示す.正常者の結果である図10と小口氏病の図12を 比較すると、小口氏病では背景光を切った状態で中心 窩に光をあてた時に得られる ERG の陽性波は一峰性 であり、この頂点時間は図10の正常者の ERG の早い 成分の陽性波にほぼ一致する.また小口氏病では5Hz 刺激でも正常者の30Hzフリッカー刺激と同様、背景



図12 背景光の有無による小口氏病患者の5 Hz 小光 点刺激による ERG, VER. 直径5°の刺激 spot で図 10と同じ実験を行った.小口氏病では5 Hz 刺激を 用いても背景光が無い状態で disc から反応が検出 されない.

光を切った状態でも乳頭上に光をあてた場合に反応が 出現しない.以上,正常者の30Hz フリッカー光,小口 氏病の5Hz 刺激から想像される事は,我々の使用して いる刺激光の散乱光は弱く,この散乱光は錐体系反応 を惹起する程強くない事を示している.(但し散乱光が 網膜を刺激する場合,その強さは網膜全面に一定とは 考えられず,刺激 spot に非常に近い部位では,錐体系 反応を惹起する強さがあると思われる).そのため我々 の使用すべき背景光は,この比較的弱い杆体系反応の みを主に惹起する散乱光を抑える程度の強さでよいと 考えられる.

我々の条件で記録している反応がほぼ局所反応であ る事は上述したが、このように比較的弱い刺激光と背 景光の組合せで記録している局所反応が錐体系の局所 反応なのか、杆体系反応も幾分混ざった局所反応なの かは検討する必要がある。上述したように、杆体系機 能が消失している小口氏病でほぼ正常者と同じ振幅と 頂点時間を持つ反応が記録される事、杆体系機能は正 常で錐体系機能が消失している杆体一色覚では反応が 記録出来ない事<sup>44</sup>から、この様な臨床疾患の分析から はほぼ錐体系局所反応と考えられる。この点をカニク

$$10 - (1428)$$



Wavelength (nm)

図13 カニクイザルの局所 ERG の波長別比視感度曲線. 局所 ERG の刺激 spot は直径9.1°であり,刺激光,背景光強度,刺激頻度はヒトの局所 ERG の記録条件にほぼ合わせてある.1µVのb波振幅を得るのに必要な刺激光の強さ(縦軸)を波長別(横軸)にプロットした(四角).実線で示した曲線はヒトの中心窩の明所比視感度曲線(CIE).

イザルで検討した.図13にヒトに使用している条件と ほぼ同じ条件下(5.5Hz,刺激 spot 9.1°,背景光2.2log scotopic trolands)に於ける波長別比視感度曲線を示 す.縦軸は刺激光の比較強度(log),横軸は波長(nm) を示す.刺激光は中心窩にあてられ,各波長につき 1 $\mu$ Vのb波振幅を得るのに必要な刺激光の強さをプ ロットしたものである(四角).点線で示した曲線は, CIEより得られた心理物理学的測定によるヒトの明所 視比視感度曲線である.波長別比視感度は550nmに peakを有し,またその全体の曲線は青,緑,赤の3錐 体の波長 peakを subpeak として示しているように 見える.以上,臨床疾患とカニクイザルを用いた検討 より我々の局所 ERG は錐体系反応である事が強く示 唆される.

我々の局所 ERG が錐体系反応であるとすると、次 に問題となるのは錐体系 ERG の明順応下に於ける振 幅増幅現象である。錐体系 ERG が明順応経過中にそ の振幅が増大する現象は古くより指摘されており、 我々も錐体系 mass ERG でこの現象が生ずる事を確 認し、この現象に関する実験的、臨床的研究を続けて きた<sup>63)-67)</sup>.その機序に関しては錐体・杆体干渉現



図14 カニクイザル黄斑部局所 ERG の明順応下振幅 増幅現象.5°の spot 刺激を黄斑部にあて,20Hzの 刺激頻度を用い背景光3.7 log scotopic trolands(黒 丸)と5.5Hzの刺激頻度を用い背景光2.2 log scotopic trolands(白丸)の2種類の条件で実験し た.縦軸は比較振幅,横軸は明順応時間(分)を示 す.

象<sup>63)~68)</sup>, 網膜内 neurotransmitter の関与<sup>64)~67)</sup>, 錐体 細胞の膜電位の変化69)等諸説があり、確実な事は不明 であるが、停止性夜盲不全型50)ではこの現象が正常者 や他の網膜疾患では見られない程に誇張されて増大す る事も我々は見出だした64). MacKay ら69)が指摘した ように mass ERG では、この現象は強い背景光と強い 刺激光を用いた方が生じやすい事は我々も経験してい る. 錐体系 ERG を取り扱う場合にこの現象を考慮し ないと, 順応によって振幅の大きな変動を生ずる事に なり得る、過去に報告されたこの現象に関する研究は, すべて mass ERG によるものである. この現象が黄斑 部局所 ERG でも生ずるか否かを、まずカニクイザル で検討した.図14に結果を示す.直径4.7の刺激光を用 い、中心窩に光をあてた。2種類の背景光と刺激光の 組合せを用いた. 1つは20Hzのフリッカー光を刺激 とし、背景光は3.7log scotopic trolands (黒丸) であ り,他の1つは5Hzの刺激光を用い背景光は2.2log scotopic trolands (白丸) である. 白丸で示した条件 はヒトの局所 ERG の記録条件にほぼ一致させてあ る.図の縦軸は比較振幅,横軸に明順応時間(分)を 示す.背景光,刺激光ともに強い黒丸では著明な増幅 現象が見られるが、ヒトの局所 ERG 記録に使用して いる比較的弱い背景光と刺激光(白丸)では、増幅現 象は殆ど見られない.

図15にヒトの10°刺激による局所 ERG の10分間の記 録中の変化を示す.正常者と停止性夜盲不全型(in-



図15 ヒト黄斑部局所 ERG の明順応下振幅変化. 10°の spot 刺激を用い30Hzの刺激頻度で黄斑部局所 ERG を連続記録した. Incomplete type CSNB:先 天性停止性夜盲不全型<sup>50</sup>.

complete CSNB)<sup>50)</sup>の1例を示し,いずれも30Hz フ リッカー光での記録である.カニクイザルの実験で示 されたように,我々が使用しているヒトの局所 ERG の記録条件では,増幅現象は殆ど認められない.後述 するように局所 ERG を臨床の場で使用する場合に, 1記録に1分以上の時間を要する.刺激光の大きさや, 刺激頻度等を変えて検査する場合に,その間に振幅の 増幅現象が徐々に起る事は data の安定性を考える場 合に非常に不都合である.我々がヒトで使用している 条件はこの点からは非常に好条件と言う得る.

# IV ヒト黄斑部局所 ERG の律動様小波

1981年に赤外線テレビジョン眼底カメラを改造した 局所 ERG 装置を試作<sup>44</sup>)して以来,我々は多くの点を 臨床に適するよう改良してきたが,特に signal to noise ratio (S/N 比)の改良には多くの努力を重ねて きた.その結果約0.2 $\mu$ V 以上の反応は検出可能となっ た.これに伴い増幅器の周波数域を適当に選ぶ事によ りヒト黄斑部局所 ERG の律動様小波 (OPs)の記録が 可能となった<sup>49</sup>.

図16は正常者の黄斑部局所 ERG の 1 例である. 5Hz の駆形波刺激で512回の加算を行った.刺激 spot の大きさを直径 5 °から15°まで 5 段階変化させ,その 中心は常に中心窩上に置いて記録した.時定数(T.C.) 0.03秒, high cut 100Hz(周波数域 5 ~100Hz,減衰



図16 正常者黄斑部局所 ERG の a 波, b 波, 律動様小 波(O1, O2, O3, O4). 5Hz の刺激で512回の加算 を行った. 直径 5<sup>°</sup>から15<sup>°</sup>まで 5 段階の刺激 spot の 大きさを変えて記録. 時定数(T.C.)0.03see と0.003 sec を同時記録し, 0.03sec は a 波, b 波, 0.003sec は律動様小波の測定に使用した. Calibration mark は 1 $\mu$ V である. (この図は文献49から許可された copy である).

表 1

律動槍	彰小波振幅 (μv)	
(0)	1 + O2 + O3)	
5°	$0.33 \pm 0.19$	
$10^{\circ}$	$1.09 \pm 0.38$	
15°	$2.46 \pm 0.75$	

表 2

4	11日本 11日本 11日日	1/17 (mana)	
自	即惊小波頂点面	ī)喃 (msec)	
	O1 - O2	O2-O3	
$5^{\circ}$	$6.4 \pm 1.6$	$6.4 \pm 1.7$	
$10^{\circ}$	$6.3 \pm 1.3$	$6.5 \pm 1.2$	
$15^{\circ}$	$6.4 \pm 0.7$	$6.8 \pm 1.0$	

率 6 デシベル)は a 波と b 波の測定に,時定数0.003 秒, high cut 300Hz(周波数域50~300Hz,減衰率 6 デシベル)は OPs の測定に用いた, OPs(O1, O2, O3) はすべての spot 刺激で明瞭に認められる.表1に72名 の正常者(年齢8~74歳)から得られた5°,10°,15°の 刺激 spot の OPs (O1と O2と O3の振幅総和)の平均 値±SDを示す.また表2に各刺激 spot に於ける O1 と O2, O2と O3の頂点間隔時間を示す.頂点間隔時間 はどの刺激 spot に於いてもほぼ6.5msec 程度であり, この値は mass ERG で得られる OPs のそれにほぼ一 致する70071).この事は局所 ERG に見られる小波が noise ではなく,OPs である事を示している.ヒト黄斑 領域からの OPs の記録は我々の知る限り過去に報告 はない.

# V ヒト黄斑領域の律動様小波の 分布的特異性

図17に直径 5°, 10°, 15°刺激に於ける a 波, b 波, OPs の振幅を示す.振幅は比較振幅であり,各々の最大振 幅 (15°刺激)を100%として表示されている. a 波と b 波の振幅の変化は類似の傾向を示すが,OPs t a 波, b 波に比べて刺激 spot が大きくなるにつれてより大 きくなる傾向が見られる.言い方を変えると OPs t 刺 激 spot が小さくなるにつれて a 波, b 波より小さくな

#### 日眼会誌 92巻 9号

る程度が強い傾向が見られる. この傾向を数字で明確 にすると a 波と b 波の振幅比 (a/b ratio) は 5°, 10°, 15°の刺激 spot で各々0.37, 0.42, 0.42であり, この 3 者には統計学的有意差は見られない. 一方 OPs と b 波 の振幅比 (OPs/b ratio) は 5°, 10°, 15°の刺激 spot で 各々0.27, 0.39, 0.50であり, 3 者の間に有意差(p< 0.001) が見られる<sup>49)</sup>.







図18 Spot 刺激とリング刺激による正常者局所 ERG の1例. この例では5°の spot 刺激と10°--15°のリング刺激を比べると両刺激による a 波と b 波の振幅はほぼ同じ であるが,律動様小波は10°--15°のリング刺激が著しく大きい.



図19 Spot 刺激とリング刺激のよる正常者局所 ERG の比較.いずれの例も図18に示 した実験が行われ spot 刺激とリング刺激により得られた a 波と b 波の各々の振幅 がほぼ等しい状態が選ばれている.律動様小波は常にリング刺激が著しく大きい.



この現象をさらに調べるために図18に示したような 円形(spot)刺激とリング刺激を用いて検討した.図18 は正常者の1例で,左側の反応は spot 刺激で5°から 15°まで5段階に大きさを変化させた時の局所 ERG, 右側は15°の spot 内に種々の大きさの spot 暗点を作 成したリング刺激による局所 ERGで,いずれもその 中心が中心窩にくるよう刺激を行なった。例えば図18 に示した1例では5°の spot 刺激による局所 ERG と 10°-15°リング刺激(15°の spot 内に10°の暗点)と比較 すると,各々の刺激から得られたa波とb波振幅はほ ぼ同じであるのに対して,OPs は一見して分かる程10° -15°のリング刺激により得られた振幅が大きい.この ような所見は検査した正常者12名すべてに認められ た.図19に代表例4例を示す.いずれもa波とb波の

図20 正常者局所 ERG の fovea (中心部 5°), parafovea (5°と10°の間の領域), perifovea (10°と15°の間の領域)の比較. a/b 比は 3 者に有意な差を示さないが, OPs/b 比は周辺に向うにつれて有意に大きくなる.(この図は文献49から許可された copy である).

#### 14 - (1432)

振幅が各々の刺激でほぼ同じ大きさを示す組み合せを 選んで示してある.図18に示した方法で spot 刺激とリ ング刺激を比較し, a 波と b 波とがほぼ同じ大きさの 振幅を示す spot 刺激とリング刺激の組み合せは, 各正 常者により多少異るが, 興味深い事にどの例でも OPs は常にリング刺激が大きい事が分かる.図20に5°の spot 刺激 (fovea), 5°と10°の間のリング刺激 (parafovea) と, 10°と15°の間のリング刺激 (perifovea) に よる局所 ERG を11名の正常者で比較した.この3つ の領域での a/b 比は各々有意差を示さなかったが, OPs/b比はfoveaとparafovea (p $\leq$ 0.05) それにparafovea と perifovea (p $\leq$ 0.05) で有意差が見られた.

以上を要約し考接するとヒトの黄斑領域では a 波, b 波に対して OPs は特異的な分布が見られる事が示 された.すなわち網膜中心部(fovea)では OPs が a 波, b 波に比してその分布が粗であり, parafovea から

#### 日眼会誌 92巻 9号

perifovea に向うにつれて a 波, b 波に比し, OPs の分 布が密になる事が示唆された. このような OPs の特異 性は OPs 発生層の解剖的特異性, さらには OPs の網 膜内での機能的役割の特異性に起因する可能性があ る、OPsの網膜での発生層は網状層間細胞、アマクリ ン細胞等内層細胞の可能性が強く72)73).また OPs は抑 制性フィードバックシナップス回路の一部を反映する とも考えられている72)~74). そのため OPs の役割は錐 体細胞が大部分を占め,比較的単純な視覚情報処理を 要求される fovea では、それ程必要とされず、杆体細 胞が順に混じてくる parafovea から perifovea に向 うにつれて、その機能的役割を果すのかも知れない、 また OPs はその発生層から考えられる機能的特異性 から、focal な刺激を網膜に与えても、神経ネットワー クの横のつながりから focal な刺激の周囲にも相互抑 制効果<sup>75)76)</sup>をもたらし、parafovea から perifovea に



図21 中心窩を境に上方,下方,耳側,鼻側の黄斑部の局所 ERG 記録に使用した直径 15°の半円刺激.



図22 正常者局所 ERG により測定した中心窩を境に 上網膜(白丸)と下網膜(黒丸)の振幅の比較.正 常者20例の振幅平均±SD.

向うにつれて a 波, b 波とは異なった態度を示す可能 性もある. ヒト黄斑領域の OPs の特異的分布は, 黄斑 疾患の分析にも重要な所見である事を我々は多くの疾 患で経験したが, 詳細は他報を予定している.

次に上下網膜の局所 ERG の差異に関して検討した<sup>77)</sup>. 図21(左)に示した直径15°の半円刺激を用いて, 上下網膜の局所 ERG を正常者20例で記録し比較した。図22にその結果を示す。白丸は上方網膜,黒丸は 下方網膜である.a波,b波,OPsともに頂点時間では 両者に有為な差が見られなかったが,振幅では図に示 したようにa波,b波,OPsともに上方網膜が下方網 膜より有意(p≤0.05)に大きい値を示した<sup>77)</sup>.

上下網膜の視機能差に関しては VER<sup>78)79)</sup>, motor reaction time<sup>80)</sup>, 視力<sup>81)</sup>, コントラスト感受性<sup>82)</sup>, 2 刺激分解能<sup>83)84)</sup>, 眼球静止電位等<sup>85)</sup>を用いて過去に検 討されており, それらに共通している所見は上方網膜 (下方視野)が下方網膜(上方視野)に比較してわずか に感度が良好である事である. しかし局所 ERG を用 いた検討はなく, そのためこの上下網膜の視機能差が 視路のどの部位に起因する差であるかに関しては明確 ではなかった. 今回の局所 ERG を用いた比較の結果, 局所 ERG の a 波, b 波, OPs のいずれもわずかではあ るが, 有意に上方網膜の振幅が大きかった事は, この



図23 中心窩を境に耳側と鼻側の直径15°の半円刺激 (上)と直径15°の正円刺激(下)による正常者の局所 ERGの1例.耳側と鼻側ではa波とb波は各々差 がないが,律動様小波は耳側網膜が著しく大きい. 正円刺激による反応は耳側と鼻側の反応の和にほぼ 一致する.

上下網膜の視機能差を生ずる少なくとも一部は, 視細胞 レベルに 起 因 する 事 を示し, この 結 果 は Osterberg<sup>86)</sup>の述べた視細胞数の上下網膜での不均一 性に合致し興味深い.

耳側と鼻側の差異を図21(右)に示した15°の半円刺 激を用いて検討した<sup>77)</sup>.図23に代表的な1例を示す.上 段の反応は耳側と鼻側の局所 ERG である. a 波とb 波は振幅,頂点時間ともに殆ど差が見られない.しか し OPs は鼻側網膜に比べて耳側網膜の振幅が顕著に 大きい.下段は15°の正円刺激による反応である.上段 の耳側と鼻側の反応を加えた振幅にほぼ一致した反応 が得られた.図24に26例の正常者の鼻側と耳側の a 波,b波,OPs の振幅を対比させた.a 波とb 波はいず れも鼻側と耳側とで有意差が見られなかったが,OPs のみに強い有意性 (p<0.001)をもって耳側網膜の振 幅が鼻側網膜より大きい事が判明した.(Nagata 6<sup>30)</sup> の扇形刺激による耳側と鼻側の paramacular の局所 ERG の比較でも,a 波とb 波に関しては耳側と鼻側と でほぼ差がないように見える.)



耳側網膜 (○) — 鼻側網膜 (●)

文献的にはヒトあるいはサルに於ける鼻側と耳側網 膜の解剖的不均一性に関しては、視細胞、神経節細胞 ではわずかながら認められるとの報告がある86)87).し かしOPsの起源の可能性がある内顆粒層の諸細胞の 鼻側と耳側の不均一性に関しては検討された報告がな く、この OPs のみに見られた強い不均一性を解剖的に 説明する事は現時点では出来なかった. しかしこの OPs のみに認められた不均一性は将来 OPs の起源を 探索する場合の一つの大きな指標となり得る.

# VI 黄斑部局所 ERG の経年変化

ヒト黄斑部の経年変化に関しては、組織学的、機能 的に調べた多くの報告がある88)89). ERG による検討90) もあるが黄斑部局所 ERG を用いた検討は見られな い、局所 ERG の a 波、b 波、OPs のうちのどの要素が 黄斑部の経年変化に対して最も敏感に反応するかを調 べる事は, 黄斑部視機能の経年変化を他覚的に, それ にある程度の網膜の層別機能を考慮しながら分析出来 るため興味深いと考えた、そのため8歳から75歳まで の正常者78名の局所 ERG を年齢的に比較したが、現 時点では我々が検査した正常者に於いて有意な経年変 化を見出だせなかった91). さらに例数を増し検討する 予定である.



図25 80歳以上の高齢者の10°spot 刺激による黄斑部 局所 ERG. 律動様小波に比較的強い減弱がみられる 例が多い。

我々の目的の最終結果の示唆を少数例で得るため. 80歳以上の超高齢者の数名を検討した。図25に6例の 81歳から88歳までの正常者の直径10°の刺激 spot によ る局所 ERG を示す. この 6 例は有意な白内障がなく, 眼底は検眼鏡的に正常で視力は0.8以上の例であり、糖 尿病等特記する全身病の見られない被検者を選んだ. 症例1のように80歳以上の高齢になってもa波,b波, OPsの振幅、頂点時間ともに全く正常である例も見ら れたが、他の例に示されるように多くに局所 ERG の 振幅低下,特にOPsの振幅低下が著明に見られた,特 に症例3,5のようにa波,b波には変化が見られない のに、OPsのみの選択的振幅低下のみられる例もある 事は興味深い.

#### 臨床疾患の局所 ERG VII

局所 ERG が診断的にもまた病態の分析にも重要で ある黄斑部疾患は多いが、 今稿では局所 ERG の特色 が良く示される1部の網膜変性疾患と、局所 ERG の

#### 昭和63年9月10日

OPs が興味深い所見を示す 2 ~ 3 の臨床疾患につい て述べる.各々の疾患の局所 ERG の詳細は他報する 予定である.

# 1. 網膜変性疾患

図26に網膜色素変性(RP)の1例の眼底写真を示す. 症例は39歳の男性であり,視力は1.2を保っている.図 に示した眼底写真から察せられるように,この症例の



図26 網膜色素変性の眼底写真. 視力は1.2

網膜は検眼鏡的に正常に見える網膜部位だけが機能し ている事が局所 ERG 装置を用いた眼底モニター下に 行なう自覚的 scotometry45)により示された. すなわち 視野は中心部約15°~18°が残っている。図27の左に本 症例の mass ERG を正常例と対比させて示し、図27の 右に本症例の局所 ERG を示す。 Mass ERG では錐体 系,杆体系ともに反応が消失している。局所 ERG は 5°, 10°, 15°の3つの大きさの刺激 spot で黄斑部を刺 激して得られた反応であるが、どの刺激 spot に於いて も a 波、b 波、OPs の振幅、頂点時間ともに正常に記 録された。本症例は RP の典型的な症例とは考えない が, ここに示した目的はこのように小範囲の中心部の みが残された症例でも、その部位が機能的に正常の場 合には OPs を含む正常の局所 ERG が記録出来ると いう事を示すためである。過去に RP の黄斑部機能を 局所 ERG を用いて検討した報告はあるが11)12)40), OPs に関する検討はなく OPs を含めた分析は RP の黄斑 部機能に対して、新しい情報を提供するであろう、

図28にスタルガルト病の1例の蛍光眼底写真を示 す.症例は14歳の女性で視力は0.1である.蛍光眼底写 真ではいわゆる"dark choroid"<sup>92)</sup>を伴っており,



図27 図26に示した網膜色素変性(RP)の mass ERG と正常者の mass ERG の比較 (左)とこの症例の5°, 10°, 15°spot 刺激による黄斑部局所 ERG(右). Mass ERG は消失しているが,局所 ERG は律動様小波を含み正常である.

Mass ERG

Local ERG



図28 スタルガルト病の螢光眼底写真. 視力は0.1.

# Mass ERG

# Local ERG



図29 図28のスタルガルト病の mass ERG(左)と黄斑部局所 ERG(右).

Local FRG

# Mass ERG



図30 先天性網膜分離症の mass ERG(左)と黄斑部局所 ERG(右).

Noble の分類<sup>93)</sup>のIII群のスタルガルト病である. 図29 の左に本症例の mass ERG を正常例と対比させて示 し, 図28の右に本症例の局所 ERG を示す. Mass ERG には異常が検出出来ないが, 局所 ERG の反応は消失 している. スタルガルト病の局所ERGは永田<sup>31)</sup>, Hirose ら<sup>43)</sup>, Sandberg ら<sup>12)</sup>, の報告がある.

図30に先天性網膜分離症の mass ERG(左)と局所 ERG(右)を示す. Mass ERGの強い白色閃光刺激 (bright white)に示されるように,本症では a 波に比 べて b 波の強い滅弱が著明である<sup>94)</sup>. また OPs は著し く減弱している. この傾向は局所 ERG にも見られ網 膜の内層の機能不全を特徴的に示すと考えられる本症 の mass ERG の所見と類似した所見が黄斑部の局所 ERG にも見られる.

## 2. 糖尿病性網膜症

糖尿病性網膜症(DMR)の病態把握に ERG が蛍光 眼底写真とともに重要である事はよく知られている. ERG の諸要素の中で,特に OPs に関しては過去に多 くの研究がなされ, DMR の評価に対する重要性が強 調されてきた<sup>95)96)</sup>.しかしながら DMR に対する ERG の OPs による解析はすべて mass ERG によるもので あり,局所 ERG の OPs に関する検討はない.局所 ERG の OPs は特に早期の糖尿病性黄斑症に於いて, mass ERG の OPs では見られない変化を示す可能性 がある.



図31 糖尿病性網膜症の1例.後極に限局した螢光色素の漏出がみられる.視力は1.0.

図31に DMR の 1 例の蛍光眼底写真を示す. 症例は 37歳の男性であり視力は1.0である. 眼底後極部の限局 性の蛍光色素の血管からの漏出が見られるが, 中間周 辺部から周辺部には異常は見られない. 図32に本症例 の mass ERG (最上段) と 5°, 10°, 15°の spot 刺激に よる局所 ERG を示す. Mass ERG は15分暗順応後に



図32 図31に示した糖尿病性網膜症のmass ERG
(上)と黄斑部局所ERG(下, 5°, 10°, 15°). Mass
ERGの律動様小波は良好に記録されたが、局所
ERGではいずれのspot刺激でも律動様小波は消失している。局所ERGのa波、b波は正常である。

全面視野刺激装置を用いて, 80joule の白色閃光刺激で 記録した. 増幅器の時定数(T.C.)は0.003秒, high cut 1000Hz で記録した. Mass ERG の OPs は正常に記録 されている. 一方局所 ERG は、5°, 10°, 15°の spot 刺 激のいずれも a 波, b 波(T.C.0.03秒) は正常である が, OPs(T.C.0.003秒)は消失している. すなわち黄 斑部 OPs の選択的消失を示す状態と言い得る.

DMR の特に早期黄斑症に於いて、上記の症例に示 したように黄斑部 OPs の選択的減弱あるいは消失 (mass ERG の OPs は正常, 局所 ERG の a 波とb 波 は正常,局所 ERG の OPs のみが減弱)の見られる症 例がある。一方これとは逆に mass ERG の OPs は強 く減弱しているのに、局所 ERG の OPs は正常である DMR も見られる。図33にそのような所見を示した1 例の蛍光眼底写真を示し、図34に本例の mass ERG と 局所 ERG を示す. 症例は48歳の女性であり, 中間周辺 部から周辺部にかけて広範囲の毛細血管閉塞が見られ るが、後極部は異常を示さず視力は1.5である。Mass ERG(図33の最上段)のOPsは強い減弱が見られる が、局所 ERG の OPs は 5°, 10°, 15°のいずれの刺激 spot でも明瞭に認められ正常である.次に, 汎網膜光 凝固(PRP)前後の mass ERG と局所 ERG を比較し た症例を図35に示す、症例は46歳の女性であり、200µ の spot で0.1~0.2mw 強度のアルゴンレーザー光凝 固を後極部約25°を除く網膜に,2110個施行した例であ る.光凝固終了後,46日に ERG の再記録を行なった. 図35の ERG は PRP 前後の比較であり,時定数0.003 秒の記録のみの比較を行なっている.PRP に伴い mass ERG の OPs は著しい減弱が見られるが,局所 ERG の OPs には振幅,頂点時間ともに殆ど変化が見 られない.本症例の視力は PRP 前後に変化なく1.2で あった.PRP に伴う黄斑部局所 ERG の a 波と b 波の 変動に関しては既報<sup>970</sup>したが,OPs の変動はさらに興 味深く、今後の研究課題である.

以上代表例として示したように,DMRでは mass ERG と局所 ERG の OPs に大きな差の見られる症例 があり,DMR の黄斑部の OPs は a 波,b 波とともに 黄斑症の分析,PRP による黄斑部に与える影響の検 討,さらには治療による黄斑症の変化等を観察するの に興味深い成分である.

### 3. 中心性漿液性脈絡網膜症

中心性漿液性脈絡網膜症 (CSR) は日常診療の場で 少なからず見られる疾患であるが、その病理所見の報 告は非常に少なく、病態生理は不明な点が多い、検眼 鏡的には網膜下液の貯留による感覚網膜の剝離が見ら れ,それが中心窩を含んだ場合には変視症,小視症, 比較暗点等が自覚症として認知されるが、視力はあま り低下せず、遠視系眼鏡による矯正により正常に近い 視力を保つ事が多い、CSR の視機能に対する研究は中 心窩の densitometry<sup>98)</sup>,中心窩の暗順応<sup>98)</sup>,色覚<sup>99)</sup>, Stiles-Crawford 効果99), VER36), photostress recovery test<sup>100)</sup>等を用いて多くの側面から検討された. CSR の黄斑部局所 ERG に関する報告もある、Nagata ら29)は CSR の患眼を健眼との比較の上で評価した場 合,約90%の症例に局所 ERG の異常が検出されたと 述べている.今回我々は黄斑部 OPs という成分を併せ 検討する事により CSR を分析した. この結果の一部 は他報した101).

図36に38歳の男性の CSR 症例の局所 ERG を示す. 左に患眼,右に健眼の結果を示し,5°,10°,15°の3つ の刺激 spot により記録されている.患眼の矯正視力は 0.9であり約8°~10°の感覚網膜の剝離が中心窩を中 心に円状に見られた. ERG 記録は CSR 発症約6日後 になされた.健眼に比べ患眼の振幅は著明に低下して おり,また頂点時間の延長も見られる.振幅低下で興 味深いのは特にb波と OPsの減弱が著明である事で ある.図37に,本例の15°刺激にて記録された局所 ERG



図33 糖尿病性網膜症の1例.中間周辺部から周辺部にかけて広範囲の毛細血管閉塞 がみられるが後極部は正常である.視力は1.5.

の on 反応と, off 反応の分離記録である. 黄斑部局所 ERG に 於 け る off 反 応 の 記 録 の 試 み は Nagata ら<sup>28)</sup>, Hirose ら<sup>41)</sup>によって検討されている. Nagata ら<sup>28)</sup>の指摘するように5°より小さな刺激 spot を用い た場合には,我々が使用している比較的弱い刺激光で は off 反応の検出は極めて困難である事を我々は経験 した.しかし10°以上の spot 刺激で 500msec という長 い刺激時間の駆形波刺激を用いた場合には,鮮明な off 反応を記録出来た.図36に示した反応は 1Hz の刺激頻 度で128回加算して得られた15°刺激による健眼と患眼 の反応であるが,健眼の off 反応に比し,患眼の off 反 応は減弱ないし消失している.Off 反応は a 波に比べ, より視細胞(錐体)機能の関与が強いとされており<sup>73)</sup>, 今後局所 ERG を黄斑部網膜の層別の機能分析として 使用する場合の重要な成分の 1 つとなるであろう.

CSR に於いて網膜剝離が存在する時点と,消失後の 治癒期に於ける局所 ERG の比較は興味深い.図38は CSR 代表例 5 例の網膜剝離存在時の10°刺激による局 所 ERG (図の左)と同じ時に記録した健眼の局所 ERG (図の右),図39は同じ症例の治癒期(網膜剝離が消失 後2~5ヵ月)に記録した患眼(図の左)と同じ時に 記録した健眼(図の右)の局所 ERG を示す.図38に示 したように,網膜剝離が存在する時期には特に b 波, OPs の減弱が著しく,b 波の頂点時間の延長が見られ る.24例の比較的新鮮な CSR (平均視力:1.0)を10° 刺激を用いて検討したところ,b 波の減弱は a 波の減 弱に比べて有意 (p<0.005)に強く,OPs の減弱は b 波に比べて有意 (p<0.005)に強かった.頂点時間は a 波 (p<0.05),b 波 (p<0.001),O1 (p<0.05)の 3 成分に患眼の有意な延長が見られた<sup>101</sup>.

網膜剝離消失後2~5ヵ月に記録した局所 ERG(図 39)では、a波とb波は大部分の症例で顕著な回復を示 し、健眼とほぼ同じ大きさになっている。しかし興味 深い事に図39に示したように、OPsのみこの時点に於 いても有意な振幅の減弱が見られる事である。すなわ ち黄斑部 OPsの選択的減弱という状態が CSR の治癒



図34 図33に示した糖尿病性網膜症の mass ERG (上)と黄斑部局所 ERG(下, 5°, 10°, 15°). Mass ERG の律動様小波は著しく減弱しているが局所 ERG の律動様小波は正常である.



図35 汎網膜光凝固 (PRP) 施行前後の ERG の比較.
時定数 (T.C.) 0.003秒のみ示してある. Mass ERG
(上)は PRP 後に律動様小波は著明に減弱している
が局所 ERG にはほとんど変化はみられない.



図36 中心性漿液性脈絡網膜症の患眼(detachment(+))と健眼の黄斑部局所 ERG の比較. 患眼では特に b 波と律動様小波の減弱が著明である. 患眼視力1.2.

期に見られるのである.10°刺激による18症例の治癒期 の統計的分析を行なったところ、OPsの振幅のみに有 意(p<0.01)な回復遅延が見られた<sup>101)</sup>一方頂点時間 はこの時期にはいずれの成分も健眼との間に有意な延 長を認めなくなった101)

CSR に於いて網膜剝離が存在する時期に局所 ERG の a 波, off 波が減弱する事は、視細胞レベルの機能不 全を示唆し、これは視細胞層と網膜色素上皮層との間 に網膜下液が貯留する状態を考えた場合に、当然想像 されるところである.しかし a 波より網膜内層に起源 を持つb波と OPs がa波より有意に強く減弱してい る事実は興味深く、本症の病態が視細胞レベルの障害 に止まらず, むしろそれ以上に網膜内層の機能不全を 合併している可能性を暗示している. また治癒期にも これを支持する所見が得られた.すなわちa波,b波の 振幅と頂点時間がほぼ健眼に等しくなるまでに回復し ているにもかかわらず、OPsの振幅のみに有意な回復 遅延が見られた.このような黄斑部 OPs の選択的減弱 を示す患者の多くは、特に自覚的な訴えをあまり持っ ていない. ERG の OPs がどのような心理物理学的機 能と相関するか、あるいは OPs とは心理物理学的視機

能のどのような側面を反映しているのかに関しては示 唆102)はあるものの、不明である、CSR の治癒期に見ら れた OPs の選択的減弱は、網膜内層の subclinical な 機能異常を示していると考えられるが、心理物理学的 視機能との関連に関しては今後の課題である







黄斑部局所ERGの研究・三字

図38 黄斑部感覚網膜の剝離が存在する時期の中心性漿液性脈絡網膜症の代表5例の 10°spot 刺激による黄斑部局所 ERG (左)を同時期に記録した健眼の反応(右)との 比較.b波と律動様小波の減弱が著明である。(この図は文献101から許可された copy である).



図39 図38に示したと同じ症例の治癒期の10°spot 刺激による黄斑部局所 ERG(左)と 同時期に記録した健眼の反応(右)との比較. a 波, b 波は健眼と変わりない反応が 得られたが, いずれの症例も律動様小波の選択的減弱がみられる.(この図は文献101 から許可された copy である).

### 4. 囊腫状黄斑部浮腫

囊腫状黄斑部浮腫(CME)は多くの疾患に合併する が、今稿では白内障手術後に生じた CME に関して検 討した.図40に CME の代表例の蛍光眼底写真と、図41 にその局所 ERG を健眼と対比させた.症例は74歳の 男性であり、約1年前に白内障の手術を受け術後 CME を生じ、現在患眼の視力は0.1である.健眼は正 常である.本症例は図40に示したように約6°~8°程 度の浮腫があり,視力も0.1と低下しているにもかかわ らず、図41に示した局所 ERG の a 波、b 波には健眼と の比較で殆ど差が見られない.しかし OPs には差が見 られ患眼の OPs はほぼ消失している.図42に本症例の 10°刺激による局所 ERG の on 反応と off 反応の分離 記録を示す.記録は図37の方法に準じた.中心性漿性 脈絡網膜症(CSR)と異なり、CME の本症例では健眼 と差のない off 反応が記録された.

16例の白内障手術後に生じた片眼性 CME(年齢 56~82歳)を検討した.いずれも片眼性であり,他眼 は検眼鏡的所見,蛍光眼底所見が正常であり,白内障 も軽度で,矯正視力が0.8以上の症例を選んだ(一部に 健眼が人工的無水晶体眼,あるいは偽水晶体眼である 例も含む). この条件の健眼をコントロールとし CME 眼を評価した. 図43に10°刺激による局所 ERG の健眼 に対する100分率振幅(縦軸)と,矯正視力(横軸)を 対比させた. 図中の白丸は a 波,黒丸は b 波,×印は OPs を示している. 視力が著しく低下した症例に於い ても a 波と b 波の減弱程度はそれ程強くない症例が 目立つ. すなわち殆どの症例が50%以上の減弱を示さ ない. 一方 OPs の減弱は著明で,視力が比較的良好な 症例に於いてもかなり減弱しており, CME にも黄斑 部 OPs の選択的減弱を示す例が見られる.

CME の囊腫腔は外網状層と内顆粒層に認められる が、最も発達した囊腫腔は中心窩周囲の外網状層、す なわち Henle 線維層に集中して見られる<sup>103)</sup>. 囊腫腔 の隔壁は Muller 細胞等より構成されているため、 ERG では b 波、OPs の減弱が予想された. Hirose ら<sup>42)</sup> は CME の局所 ERG では a 波に比べ b 波の減弱が強 い事を指摘している. 我々の今回の結果では、陳旧例 の一部に b 波が a 波より強く減弱している症例が見 られたが、全体的には a 波、b 波よりむしろ OPs の減 弱が CME の共通所見として顕著であった. 白内障術 後の CME の局所 ERG が pattern ERG に比べ、減弱

#### 昭和63年9月10日

する症例が少ない事は, Salzman ら<sup>19</sup>により指摘され ているが, 彼らは OPsを検討していないため, そのよ うな結果が得られたものと考える.

CME では局所 ERG の OPs が敏感に異常を示す事 が判明したが, a 波, b 波の異常に関しては今回示した 視力との対比に止まらず, 浮腫の範囲, 陳旧度等より 検討されればより明解に病態生理と結びつく可能性が ある. 実際 CME はその形, 範囲, 鮮度等を基にその病 期分類がなされてきた<sup>104)</sup>.しかし今回我々の局所 ERG の結果をその分類にあてはめて検討すると, その 結果は必ずしも分類に沿うものではなかった.そのた め白内障術後の CME は局所 ERG の結果を加え再分 類される必要があろう.

以上多数例の中心性漿液性脈絡網膜症(CSR)と, 囊腫状黄斑部浮腫(CME)の局所 ERG を検討したが, 両者の局所 ERG には多くの差異が見られた. 概略を まとめてみると, CSR は視力が良好で新鮮例に於いて も局所 ERG は比較的強い減弱を示した.特にb波と OPsの減弱が著明で off 反応も減弱した.治癒期には OPsのみの選択的回復遅延が見られた.一方 CME で は視力不良例でも局所 ERG の a 波, b 波の減弱は比 較的軽い傾向が見られた.しかし OPs は視力良好例で も強い減弱が見られた. Off 反応は減弱を示さなかった.

今稿では CSR と CME という比較的日常診療で多 く遭遇する黄斑部浮腫 (CSR を浮腫と呼ぶのは正確で ないかも知れないが)に対して,多数例の局所 ERG を 比較し,両者の差異を検出する事が出来た.このよう に局所 ERG の a 波, b 波, OPs, off 反応による黄斑疾



図40 白内障術後に生じた嚢腫状黄斑浮腫 (CME)の 1例の蛍光眼底写真. 視力は0.1.



図41 図40に示した症例の黄斑部局所 ERG(左)を健眼(右)と比較したもの. 律動 様小波にのみ選択的減弱がみられる. 26 - (1444)

患の分析は病態の解明に重要な検査になるであろう.

# VIII まとめ

我々はカニクイザルの局所 ERG の基礎的研究と平行して、ヒトの黄斑部局所 ERG の至適記録条件を検



図42 図40,41に示した症例の10°spot 刺激による黄斑 部局所 ERG の on 反応と off 反応を分離記録. 健眼 と同じ様な off 反応が認められる.

討し,その結果局所 ERG の a 波, b 波のみならず OPs も正確に再現性を持って記録出来るようになった. 被 検者は疼痛, 羞明などの不快感はなく眼底モニター下 の記録であるため,検者は容易に記録する部位が同定 出来,5°,10°,15°の3つの spot 刺激を用いた場合の



図43 白内障術後の嚢腫状黄斑浮腫(CME)の10°spot 刺激による黄斑部局所 ERG の振幅(健眼の振幅を 100%とした比較振幅,縦軸)を視力(横軸)と比較 したもの.詳細は本文参照.



図44 Mass ERG (左) と黄斑部局所 ERG (右) の型別分類.正常 (normal),律動 様小波の選択的減弱 (OP (-)),準正常型 (subnormal),陰性型 (negative),消 失型 (extinct) に分類される.

検査時間は通算約5分であり,臨床検査として十分に 堪え得ると確信する.従来の局所 ERG のb 波,フリッ カー反応に加え, a 波, OPs, off 反応を正確に記録する と局所 ERG から得られる情報量は著しく増加する. この情報量の増加は単に量的なものに止まらず OPs という新しい成分の導入により,網膜の層別に質的に も黄斑部他覚的視機能の評価を変え得る.

黄斑部の OPs が a 波, b 波と平行して変化する事が 大部分であれば, 黄斑部の OPs の記録はそれ程価値の ある事とは思われない.しかし今回示したように, 第 一に黄斑部での OPs の分布は a 波, b 波とは大きく異 なる事, さらに今回意識的に示した種々の臨床疾患で の OPs の特異性を考慮すると, 黄斑部他覚的視機能検 査は黄斑部の OPs の記録により一歩前進したと考え る.

今回の研究により黄斑部局所 ERG は mass ERG で 分類される5つの型に分類され得る事が判明した。図 44に mass ERG と局所 ERG の 5 つの型を示す. すな わちそれらは正常型, OPsの選択的減弱型(a 波, b 波 は正常で OPs のみに減弱が見られる),準正常型(subnormal; a 波, b 波, OPs のいずれも減弱), 陰性型 (negative; b 波の振幅が a 波より小さい), 消失型で ある.このうち、特に興味深く思われるのは、OPsの 選択的減弱型である。特に mass ERG の OPs が正常 で, 黄斑部局所 ERG がこの型を示す場合, この状態を 黄斑部 OPs の選択的減弱と呼ぶ事が出来る、多数の臨 床例の分析で少なくとも現時点では,次の疾患の一部 (あるいは一病期)にこの状態が見られる. すなわち80 歳以上の超高齢者,糖尿病性黄斑症,中心性漿液性脈 絡網膜症の治癒期、白内障術後の嚢腫状黄斑部浮腫で ある. これらの黄斑病変と OPs の起源あるいは機能的 特性を考えるに、OPsの選択的減弱が充分にうなずけ る疾患もあるが、何故にこの様な病変で OPs が選択的 減弱を示すのかと問いたくなる疾患もある、しかしこ の様な疾患こそ興味深いのであり, 従来視機能, 螢光 眼底写真などをもとに考えられていた病態に加わるべ く新しい機能的側面が, 黄斑部の OPs から垣間見られ るのである.

ERG の OPs がどのような心理物理学的視機能に関 連しているかは、今後の検討課題である.この場合心 理物理学的結果とERG と OPs との比較は mass ERG の OPs との比較ではなく、黄斑部 OPs との比較 がより正確であろう.上述したように黄斑部 OPs の選 択的減弱を示す疾患の種々の心理物理学的視機能測定 を健眼をコントロールとして調べれば、OPsとの関連 性が見出されよう.

終わりに、宿題報告の機会を与えていただきました日本 眼科学会評議員の諸先生に厚くお礼申し上げます.また本 研究に種々ご指導いただきました恩師栗屋 忍名古屋大学 教授,市川 宏名古屋大学名誉教授,御手洗支洋中京大学教 授,神谷貞義奈良県立医科大学名誉教授,水野勝義東北大学 名誉教授,河崎一夫金沢大学教授をはじめとする金沢大学 眼科諸先生,それに1976年以来,黄斑部局所 ERG に関して 多くのご指導をいただきました広瀬竜夫ハーバード大学教 授に心から感謝致します.さらに動物実験に関し協同研究 を許可していただきました森岡茂夫山之内製薬株式会社社 長,装置の試作,改良にご協力いただきましたキャノン株式 会社の宮沢良和,小林萬伸両氏に厚くお礼申し上げます.ま た本研究にご援助いただきました愛知県眼科医会の諸先生 にお礼申し上げます.

本研究は文部省科学研究費一般研究B(課題番号 62480362),厚生省特定疾患調査研究費(網膜脈絡膜萎縮症 調査研究斑:斑長,中島 章教授)の補助により行われた.

#### 文 献

- Fry CA, Bartley SH: The relationship of stray light in the eye to the retinal action potential. Am J Physiol 111: 335-340, 1935.
- Asher H: The electroretinogram of the blind spot. J Physiol 112: 40, 1951.
- Boynton RM: Stray light and the human electroretinogram. J Opt Soc Am 43: 442-444, 1953.
- Crampton GH, Armington JC: Areaintensity relation and retinal location in the human electroretinogram. Am J Physiol 181:47 -53, 1955.
- Armington JC, Tepas DI, Kropfl WJ, et al: Summation of retinal potentials. J Opt Soc Am 51: 877-886, 1961.
- Brindley GS, Westheimer G: The spacial properties of the human electroretinogram. J Physiol 179: 518-537, 1965.
- Arden GB, Bankes JLK: Foveal electroretinogram as a clinical test. Br J Ophthalmol 50: 740, 1966.
- Biersdorf WR, Diller DA: Local electroretinogram in macular degeneration. Am J Ophthalmol 68: 296-303, 1969.
- 9) van Lith GHM, Henkes HE: The relationship between ERG and VER. Ophthalmol Res., 1:40-47, 1970.
- Lawwill T: The bar-pattern electroretinogram for clinical evaluation of the central ret-

ina. Am J Ophthalmol 78: 121-126, 1974.

- Sandberg, MA, Effron MH, Berson EL: Foveal cone electroretinograms in dominant retinitis pigmentosa with reduced penetrance. Invest Ophthalmol Vis Sci 17: 1096-1101, 1978.
- 12) Sandberg MA, Jacobson SG, Berson EL: Foveal cone electroretinograms in retinitis pigmentosa and juvenile macular degeneration. Am J Ophthalmol 88: 702-707, 1979.
- 13) Jacobson SG, Sandberg MA, Effron MH, et al: Foveal cone electroretinograms in strabismic amblyopia. Comparison with juvenile macular degeneration, macular scars, and optic atrophy. Trans Ophthalmol Soc UK 99: 353 -356, 1979.
- 14) Grounauer PA, vo van Tot, Huber CH: ERG by localized sinusoidal stimulation. Doc Ophthalmol Proc Ser 23: 187–192, 1980.
- 15) Mierdel P, Bogoslowski AI, Kafan AA, et al: The local ERG with laser and light emitting diodes stimulation. Doc Ophthalmol Proc Ser 23: 193-196, 1980.
- 16) Shamshinowa AM, Boloslowski AI, Marre E, et al: The laser electroretinogram and its significance in the investigation of the retinal macular degeneration. Doc Ophthalmol Proc Ser 23: 197-200, 1980.
- 17) Vaegan, Billson F, Kemp S, et al: Macular electroretinograms: Their accuracy, specificity and implentation for clinical use. Aust J Ophthalmol 12: 359-372, 1984.
- 18) Seiple WH, Siegel IM, Carr R, et al: Objective assessment of temporal modulation transfer functions using focal ERG. Am J Opt Physiol Optics 63: 1-6, 1985.
- Salzman J, Seiple W, Carr R, et al: Electrophysiological assessment of aphakic cystoid macular edema. Br J Ophthalmol 70: 719-824, 1986.
- 20) 中島 章:臨床検査の1つとしてのERGの臨床 的価値の評価.日眼 66:1585-1616,1962.
- Aiba TS, Alpern M, Maaseidvaag F: The electroretinogram evoked by the excitation of human foveal cones. J Physiol 189: 43-62, 1967.
- 22) 寺田悟郎:微小光点刺激による ERG. 日眼 71: 251-257, 1967.
- 23) Jacobson, J.H., Kawasaki, K., Hirose, T.: The human electroretinogram and occipital potential in response to focal illumination of the retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 8: 545 -556, 1969.
- 24) Nagata M, Honda Y: Studies on the local

electric response of the human retina. I. An instrument for stimulating local retinal areas in various photopic conditions, 日眼 74: 388 -394, 1970.

- 25) Nagata M, Honda Y: Studies on local electric response of the human retina. II. The action spectra of responses evoked by the focal stimulus upon the fovea and its concentric areas. 日限 74:511—518, 1970.
- 26) Nagata M, Honda Y: Studies on local electric response of the human retina. III. The area-intensity relation in focal stimulation on the macula. 日眼 74:519-524, 1970.
- 27) Nagata M, Honda Y: Studies on local electric response of the human retina. IV. Responses evoked by the focal stimulation upon the paramacular areas. 日眼 74: 524—528, 1970.
- 28) Nagata M, Honda Y: Studies on focal electric response of the human retina. V. The effects of varying stimulus duration on the macular response. 日眼 74: 582-586, 1970.
- 29) Nagata M, Honda Y: Macular ERG in central serous retinopathy. Jpn J Ophthalmol 15: 9 -16, 1971.
- 30) Nagata M, Honda Y: The macular and paramacular local electroretinograms of the human retina and clinical application. In: Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol 24, The Visual System. Arden GB (ed). Plenum Press, New York, p309-322, 1972.
- 31) 永田 誠: 興味ある黄斑部局所 ERG の症例. 眼紀 22: 393-394, 1971.
- 32) 本田孔士:局所 ERG について. 臨眼 25: 43 -49, 1971.
- 33) 永田 誠: クロロキン使用者の黄斑部局所 ERG. 眼紀 25:528-533,1974.
- 34)田村 修,三河隆子:光源の大きさを変化させた ERGによる中心性網脈絡膜炎の診断.日眼 75: 1902-1907, 1971.
- 35)福地 悟,服部光幸:経強膜刺激による局所 ERG の研究.第1報.白色家兎赤道部局所 ERG.日眼 79:1184—1191,1975.
- 36) 中村善寿: VEP の臨床応用に関する研究. 第2 報, 黄斑機能と ERG, VEP. 日眼 79:1192-1200, 1975.
- 37) Oguchi Y, Koornstra-Lunt SF, van Lith GHM, et al: Electroophthalmology in senile macular degenerations. Doc Ophthalmol Proc Ser 10: 103-115, 1976.
- 38) 濱崎 陞:局所 ERG に関する研究,黄斑及びそれ 以外の眼底疾患における経験,日眼 80: 327

-336, 1976.

- 39) 麻薙 薫, 窪田靖夫: 直視式局所 ERG 記録の試 み. 眼紀 29:756-762, 1978.
- 40) 中村善寿:網膜色素変性症の ERG, VECP. 臨眼 34:1075-1081, 1980.
- 41) Hirose T, Miyake Y, Hara A: Simultaneous recording of electroretinogram and visual evoked response. Focal stimulation under direct observation. Arch Ophthalmol 95: 1205–1208, 1977.
- 42) Hirose T, Miyake Y, Hara A: Simultaneous recording of focal macular ERG and VER in patients with central scotoma. Invest Ophthalmol Vis Sci Suppl 19: 179, 1978.
- 43) Hirose T, Miyake Y: Simultaneous recording of local macular ERG and VER in Stargardt's disease. Invest Ophthalmol Vis Sci Suppl 20: 224, 1979.
- 44) 三守養三,柳田和夫,近藤 俊他:赤外線テレビ ジョン眼底カメラによる局所 ERG と VER の同時記録装置の試作とその臨床応用.日眼 85: 1521-1533, 1981.
- 45) Miyake Y, Yanagida K, Yagasaki K, et al: Subjective scotometry and recording of local electroretinogram and visual evoked response. System with television monitor of the fundus. Jpn J Ophthalmol 25: 438-448, 1981.
- 46) 三宅養三,近藤 俊,矢ケ崎克哉他:眼底直視下に 計測する自覚的 perimetry と局所 ERG, VER 記 録の組み合わせ装置による臨床応用の解析.眼科 24:89-97,1982.
- 47) Miyake Y, Kondo T, Ota I, et al: Subjective scotometry and recording of local electroretinogram and visual evoked response under fundus monitor: Analysis of macular and paramacular scotomata. Acta XXIV Int Cong Ophthalmol 1243—1247, 1983.
- 48) Miyake Y, Awaya S: Stimulus deprivation ambyopia. Simultaneous recording of local macular electroretinogram and visual evoked response. Arch Ophthalmol 102: 998–1003, 1984.
- 49) Miyake Y, Shiroyama N, Ota I, et al: Oscillatory potentials in electroretinograms of the human macular region. Invest Ophthalmol Vis Sci (in press).
- 50) Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, et al: Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram. A new classification. Arch Ophthalmol 104: 1013-1020, 1986.
- 51) 尾崎 浩,春日敏郎,小倉明恵他:カニクイザル黄 斑部光凝固眼の全視野刺激 ERG. 雑誌投稿予定.

- 52) 尾崎 浩:視覚に関する毒性試験.網膜の電気現象とその毒性応用.サイエンスフォーラム刊「トキシコロジーフォーラム」8:68-84,1985.
- 53) Polyak SL: The retina. Oxford University Press, 1941.
- 54) 永田 誠: Photopic ERG の研究. 日眼 66:1614 -1671, 1962.
- 55)若林謙二:原発性黄斑部変性症の電気生理学的特 徴についての研究.金沢大学十全医誌 95: 399 -439,1986.
- 56) 横山 実, 中井義昌, 谷口守男:光点刺激による家 兎 EIRG の観察. 眼紀 16:12-16, 1965.
- 57) Brown KT: The electroretinogram: Its components and their origin. Vision Res 8: 633 -677, 1968.
- 58) 尾崎 浩, 簗瀬 純, 城宝 浩他:カニクイザルの 局所 ERG. 昭和62年度日本臨床視覚電気生理学会 (名古屋)にて講演.
- 59) 尾崎 浩, 簗瀬 純, 小倉明恵他:カニクイザルの 黄斑部局所 ERG. I. 装置の試作と至適記録条件. 雑誌投稿予定.
- 60) 尾崎 浩, 簗瀬 純, 小倉明恵他:カニクイザルの 黄斑部局所 ERG. II. 実験的光凝固眼を用いた局 所性の検討. 雑誌投稿予定.
- 61) Lawwill T, Burian H: A modificatin of the Burian-Allen contact-lens electrode for human electroretinography. Am J Ophthalmol 61: 1506 -1509, 1966.
- 62) Potts AM, Nagaya T: Studies on the visual evoked response. 1. The use of the 0.06 degree red target for evaluation of foveal function. Invest Ophthalmol Vis Sci 3: 303-309, 1965.
- 63) 三宅養三, 堀口正之, 矢ケ崎克哉: 明順応下の人限 錐体系 ERG の増幅現象.(1)正常者と網膜色素変 性症. 日眼 90:1102-1109, 1986.
- 64) Miyake Y, Horiguchi, M., Otal I, et al: Characteristic ERG flicker anomaly in incomplete congenital stationary night blindness. Invest Ophthalmol Vis Sci 28: 1816-1823, 1987.
- 65) 堀口正之,三宅養三,高林 彰:明順応下における 錐体系 ERG の増幅現象の発生機序に関する研究. 日眼 92:395-402,1988.
- 66)太田一郎,城山敬康,堀口正之,他:人眼錐体系フ リッカーERGの順応変化.日眼 92: 549-556, 1988.
- 67) Miyake Y, Horiguchi M, Ota I, et al: Adaptational change in cone-mediated electroretinogram in human and carp. Neurosci Res (in press).
- 68) Hood DC: Suppression of the frog cone system in the dark. Vision Res 12: 889-907, 1972.
- 69) MacKay CJ, Gouras P: Light adaptation

- arguments in the amplitude of the human cone ERG. Invest Ophthalmol Vis Sc Suppl 26: 323, 1985.
- 70) Cobb WA, Morton HB: A new component of the human electroretinogram. J Physiol (London) 123: 36-37, 1954.
- 71)米村大蔵: ERGに現われる律動様小波.日眼 66:1566-1584, 1962.
- 72) Wachtmeister L, Dowling JE: The oscillatory potentials of the mudpuppy retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 17: 1176–1188, 1978.
- 73) Yonemura D, Kawasaki K: Electrophysiological study on activities of neuronal and nonneuronal retinal elements in man with reference to its clinical applicaton. Jpn J Ophthalmol 22: 195-213, 1978
- 74) Heynen N, Wachtmeister L, van Norren D: Origin of the oscillatory potentials in the primate retina. Vision Res 10: 1365–1373, 1985.
- 75) Hartline HK, Wagner HG, Ratliff F: Inhibition in the eye of limulus. J Gen Physiol 39: 651 -673, 1956.
- 76) Norton AC, Fukuda Y, Motokawa K, et al: An investigation of the lateral spread of potentials in the octopus retina. Vision Res 5: 253 -267, 1965.
- 77) Miyake Y, Shiroyama N, Ota I, et al: Asymmetry of local electroretinograms in human macular region. Invest Ophthalmol Vis Sci (submitted).
- 78) Lehmann D, Skrandies W: Multichannel evoked potential fields show different properties of human upper and lower hemiretina system. Expl Brain Res 35: 151–159, 1979.
- 79) Adachi-Usami E, Lehmann D: Monocular and binocular evoked average potential field topography: Upper and lower hemiretinal stimuli. Expl Brain Res 50: 341-346, 1983.
- 80) Payne WH: Visual reaction times on a circle about the fovea. Science 155: 481-482, 1967.
- 81) Millodot M, Lamont A: Peripheral visual acuity in the vertical plane. Vision Res 14: 1497 -1498, 1974.
- 82) Skrandies W: Human contrast sensitivity: regional retinal differences. Hum Neurobiol 4: 97-99, 1985.
- 83) Skrandies W: Critical flicker fusion and double flash discrimination in different parts of the visual field. Intern J Neurosci 25: 225-231, 1985.
- 84) Yasuma T, Miyagawa N, Yamazaki J: Clinical application of time-dependent perimetry : 1.

Results in normal subjects. Jpn J Ophthalmol 30: 330-337, 1986.

- 85) Skrandies W, Baier M: The standing potential of the human eye reflects differences between upper and lower retinal areas. Vision Res 26: 577-581, 1986.
- 86) Osterberg G: Topography of the layer of rods and cones in the human retina. Acta Ophthalmol Suppl 6: 1-102, 1935.
- 87) Curcio CA, Sloan KR, Packer O, et al : Distribution of cones in human and monkey retina : Individual variability and radial asymmetry. Science 236 : 579-582, 1987.
- 88) Hoshino M, Mizuno K, Ichikawa H: Aging alteration of retina and choroid of Japanese; light microscopic study of macular region. Jpn J Ophthalmol 28: 89-102, 1984.
- 89)市川 宏:老人と眼の機能. 臨眼 35: 9-26, 1981.
- 90) Weleber RG: The effect of age on human cone and rod Ganzfeld electroretinograms. Invest Ophthalmol Vis Sci 20: 392-399, 1981.
- 91) 三宅養三, 三浦元也, 城山敬康: 正常老人と黄斑ド ルーゼ患者の黄斑部局所 ERG. 昭和62年度厚生省 特定疾患調査研究班報告書(印刷中).
- 92) Fish G, Grey R, Shemi KS, et al: The dark choroid in posterior retinal dystrophies. Br J Ophthalmol 65: 359-363, 1981.
- 93) Noble KG, Carr RE: Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. Arch Ophthalmol 97: 1281-1285, 1979.
- 94) 三宅養三, 三宅三平, 柳田和夫他:X 染色体性先天 性網膜分離症.その眼底の多様性と視機能.日眼 85:97-112,1981.
- 95) Yonemura D, Aoki T, Tsuzuki K: Electroretinogram in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 68: 19-24, 1962.
- 96)奥村 忠:成人型糖尿病における網膜電図律動様 小波の臨床的意義に関する研究.金沢大学十全医 誌 96:172-209,1987.
- 97)近藤 俊,三宅養三:糖尿病性網膜症に対する汎 網膜光凝固の網膜後極部に与える影響.黄斑部局 所電気反応による検討.日眼 89:535-543,1985.
- 98) van Meel GJ, Smith VC, Pokorny J, et al: Foveal densitometry in central serous choroidopathy. Am J Ophthalmol 98: 359-368, 1984.
- 99) Smith VC, Pokorny J, Diddie KR: Color matching and Stiles-Crawford effect in central serous choroidopathy. Mod Probl Ophthalmol 19: 284-289, 1978.
- 100) Magder H: Test for central serous

retinopathy. Am J Ophthalmol 49: 147-150, 1960.

- 101) Miyake Y, Shiroyama N, Ota I, et al: Local macular electroretinogram in idiopathic central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol (in press).
- 102) 河崎一夫,米村大蔵,横山由紀子他:律動様小波の 振幅コントラスト感度との相関.糖尿病患者にお ける検討.あたらしい眼科 2:1765-1768,1985.
- 103) Gass JDM, Norton EWD: Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction: A fluorescein funduscopic and angiographic study. Arch Ophthalmol 76: 646 -661, 1966.
- 104) 三宅謙作:白内障の術後合併症と処置. 嚢腫状黄 斑部浮腫.白内障,眼科 Mook,金原出版,東京, 1982, 17, 188-201.