

家兎閉塞性黄疸初期における網膜機能の ERG による研究 (図11, 表5)

中尾 寛 (鳥取大学医学部眼科学教室)

ERG Studies of the Retinal Function in the Initial
Stage of the Rabbit Obstructive Jaundice

Hiroshi Nakao

Department of Ophthalmology, Tottori University School of Medicine

要 約

成熟白色家兎に総胆管結紮による閉塞性黄疸を惹起させ、血清ビリルビン値の peak 時 (術後2～5日目) に ERG 記録を行い、網膜機能を検討した。20joules 光刺激 ERG, scotopic ERG, photopic ERG, flicker ERG について経時的に記録し、次の様な結果を得た。黄疸群では20joules 光刺激 ERG a, b 波振幅は有意な変化を示さなかったが、OP では OA_1 , OA_2 , $\Sigma O/2$ とも有意な低下を示した。scotopic ERG b 波振幅は経時的に有意の低下を示したが、photopic ERG, flicker ERG には特に変化は認められなかった。以上より、結紮後2～5日目にも既に杆体系の機能異常や内顆粒層レベルの異常が存在することが示唆され、急激な高ビリルビン血症による直接的あるいは間接的な網膜代謝異常の関与が考えられた。(日眼 92: 1588—1598, 1988)

キーワード: 閉塞性黄疸初期, 血清ビリルビン, 20joules 光刺激 ERG, scotopic ERG, 成熟白色家兎

Abstract

Obstructive jaundice was induced in adult albino rabbits by ligation of the common bile duct. Several ERG recordings were made at the time of peak serum bilirubin level, i.e., on the second to fifth day after the ligation to check the retinal function. The following results were obtained: The amplitudes of the a- and b-waves in the bright flash light (20joules) ERG recorded under scotopic conditions showed no significant changes by the paired t-test in the jaundice group, but a significant decrease was observed at amplitudes of the O_1 (OA_1) and O_2 (OA_2) and $\Sigma O/2$ in the oscillatory potential (OP). The b-wave of the scotopic ERG also showed a significant decrease in amplitude in the jaundice group by the paired t-test. No significant changes were detected in either the photopic ERG or 30Hz flicker ERG. These results suggest that there exists a functional abnormality of the rod system and deterioration at the level of the inner nuclear layer on the second to fifth day after the ligation. Direct or indirect effects on retinal function by metabolic disorders due to rapid hyperbilirubinemia is considered to occur in the initial stage of rabbit obstructive jaundice. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 1588—1598, 1988)

Key words: Initial stage of obstructive jaundice, Serum bilirubin, Bright flash light ERG, Scotopic ERG, adult albino rabbit

別刷請求先: 683 米子市西町86 鳥取大学医学部眼科学教室 中尾 寛 (昭和63年5月13日受付)

Reprint requests to: Hiroshi Nakao, M.D. Dept. of Ophthalmol., Tottori Univ. School of Med.

86 Nishi-machi, Yonago 683, Japan

(Accepted for publication May 13, 1988)

I 緒 言

肝疾患に際して現れる全身症の特有なものは黄疸であり、この際、眼瞼皮膚、眼球結膜、強膜の黄染などの外眼部変化や、黄疸発症後長期における変化として夜盲がよく知られており、また黄視症や色覚異常などが報告されている¹⁾²⁾。実験的にも黄疸の眼に及ぼす影響について、家兎を用いた生化学、組織学的研究がなされており³⁾⁴⁾、また電気生理学的にも黄疸発症後比較的早期(総胆管結紮1~6週後)に研究がなされ、結紮2週以後に網膜機能の低下が報告されている⁵⁾。だが、この時期においては、黄疸家兎は高度のろい瘦を呈し、ERGの減弱は全身衰弱に伴う種々の代謝異常に帰するところが大きいと考えられるが⁵⁾、総胆管結紮による黄疸家兎の血中ビリルビン(以下Bi)値は術後3日前後に最高値をとり、以後腎による代償性排泄などにより経時的に低下傾向を示すことが実験的にも確認されているように⁶⁾⁷⁾、結紮2週以後では血中Biの増加と網膜機能の低下に相関関係を示唆することは困難であると思われる。

そこで今回、高Bi血症の網膜機能に対する、より直接的な影響を検討したいため、成熟白色家兎に総胆管結紮による閉塞性黄疸を惹起させ、血中Bi値が最高値を示す黄疸発現時にERG記録を行い検討を加えたので報告する。

II 実験方法

1. 使用動物

体重2.5kg前後の健康な成熟白色家兎を雌雄の別なく20℃前後の恒温室にて日本クレア社製飼育用固型飼料CR-2で飼育し、検眼鏡、細隙灯検査、ERGで異常がないことを確認し実験に用いた。

2. 総胆管結紮方法

原則として前日夕刻より手術当日まで絶食として、手術時の麻酔はNembutal®(50mg/ml)を使用し、0.3ml/kgを耳静脈に注入した。四肢固定仰臥位で上腹部正中切開を行い、血管、神経、肝及びその隣接臓器を出来る限り損傷しないよう注意しつつ十二指腸開口部付近で4-0絹糸にて二重結紮し、黄疸が生じた家兎を黄疸群とし、開腹のみを行った家兎を対照群とした。

3. 体重測定法

黄疸群、対照群とも術前、術後のERG記録直前に測定した。

4. 血液生化学的検査

採血はERG記録後耳静脈より行い、血清総Bi、直接Biの定量は黄疸発現時にJendrassik-Cleghorn定量法により測定した。対照群は、開腹後3日目に採血定量を行った。

5. ERG測定方法

1) ERG記録時期

黄疸群は術前と黄疸発現時、即ち術翌日より毎夕定刻に皮膚、結膜、強膜を観察し、黄疸を初めて認めた日時とした。対照群は黄疸群と時期を同じくするために開腹後2~5日後に記録を行った。

2) 家兎の固定方法

家兎の体部がすっぽり収まり、一端の穴から頭部のみが外に出る木箱と夏目製作所製の家兎固定器で不動化をはかった。四肢の固定など無理な姿勢はとらせなかったため体動はなく、全身無麻酔下でのERG記録が容易であった。

3) ERG記録装置

増幅器、反応加算解析装置、Displayを付属した日本光電工業社製MEE-4108型Neuropack 8を使用し、記録観察にはYHP社製HP 7470A型XY Plotterを用いた。

4) 電極

半田屋製のERG用ソケット型角膜白金電極を関電極として、塩酸オキシジプロカインで表面麻酔した後装着した。不関電極および接地電極には、日本光電工業社製の単芯針電極を代用し、眉間中央の皮下に刺入固定した。なお、stimulus artifactの軽減の為、不関電極の皮膚面上の金属部分を黒色の絶縁テープで巻き、さらに紙製の黒色の覆いをかぶせた。

5) 散瞳

被検眼は暗順応開始と同時に0.5%トロピカミドと0.5%塩酸フェニレフリンでもって最大限散瞳状態にした。

6) 光刺激装置と照射方法

暗順応ERGの光刺激には日本光電工業社製MSP-2R型ERG用光刺激装置ならびにERP用に改良された発光部装置⁸⁾を用い、角膜面上5cmの距離から側面照射した。30分暗順応後、xenon放電管の放電エネルギー20joulesの光刺激によるERG(20joules光刺激ERG)はlow cut 1Hzの条件下でa、b波を、low cut 50Hzで律動様小波(以下OP)を同時記録した。scotopic ERGは発光部の先端にKodak Wratten geratin filter No. 47を装着し、30分暗順応後に0.3joules

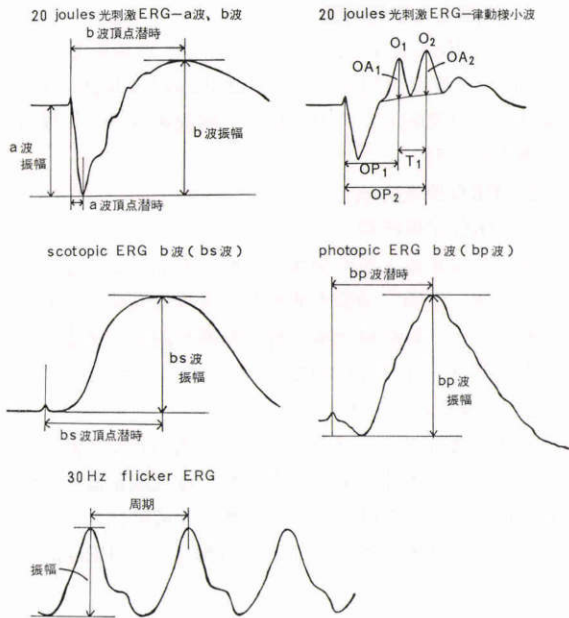


図1 各ERG成分計測方法

の光刺激で、基線の動揺の軽減を図る為、low cut 1Hz で記録した。

photopic ERG, 30Hz flicker ERG (以下 flicker ERG)は角膜面上400luxの背景光の下で15分間の明順応を行い記録した。光刺激装置は日本光電工業社製 LS-700A 型光刺激装置と同社製 LS-7000型発光部装置を用い、photopic ERGでは発光部装置に Kodak Wratten geratin filter No. 29 を装用し、角膜面上15 cm の距離より0.64joules の xenon 光を毎秒1回、flicker ERGでは毎秒30回の刺激間隔で加えた。増幅器の high cut は1kHz, low cut は1Hz とし、反応加算回数はいずれも128回で、解析時間は200msec とした。

7) 各ERG成分計測方法

20joules 光刺激 ERG は a, b 波の各振幅、頂点潜時および b/a 比を計測した。

OP は陽性の振れ O_1 , O_2 を対象に観察したが、その振幅 OA_1 , OA_2 , $\Sigma O = OA_1 + OA_2$, $\Sigma O/2$ および各頂点潜時 OP_1 , OP_2 , 頂点間隔 T_1 を計測した。scotopic ERG の b 波 (以下 bs 波), photopic ERG の b 波 (以下 bp 波), flicker ERG の各振幅、潜時 (周期) について計測した (図1)。

III 結 果

1. 体重の変化

黄疸群においては、黄疸発現時にすでに約11%の体

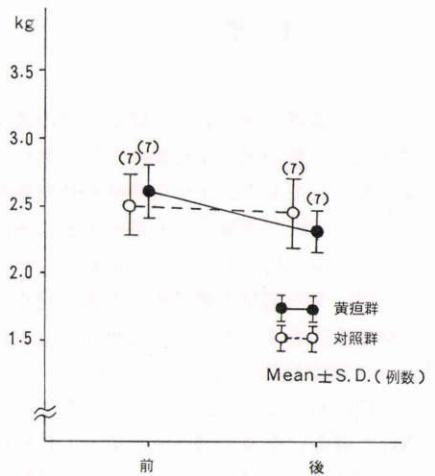


図2 家兎総胆管結紮前後の体重の変化

重減少が見られた。これは術前、術後の比較において有意な低下であった。対照群では、体重はほぼ不変で有意な経時的変化はみられなかった (図2)。

2. 眼部の変化

検眼鏡、細隙灯検査では観察期間中、眼底および中間透光体には両群とも特に変化はみられなかった。黄疸群では結紮後2～5日目に皮膚、眼球結膜、強膜の黄染が認められた。

3. 血清総 Bi 値および直接 Bi 値

黄疸発現時の血清総 Bi 値、直接 Bi 値はそれぞれ $10.0 \pm 2.2 \text{ mg/dl}$, $6.9 \pm 1.3 \text{ mg/dl}$ であった。対照群では開腹後3日目の血清総 Bi 値は 0.5 mg/dl , 直接 Bi 値は 0.1 mg/dl であった。

4. ERG 記録時期

術後の ERG 記録時期は黄疸群では総胆管結紮後平均3.1日目、対照群では開腹後平均3.6日目であった。

5. ERG の変化

術前の黄疸群における ERG 各波振幅、潜時、頂点間隔および b/a 比には、対照群との t 検定において5%の有意水準で有意差は見られず、両群とも同一地点にあるサンプルと判定された。

1) 20joules 光刺激 ERG の変化

両群とも a 波、b 波の振幅、潜時および b/a 比に、対応のある場合の t 検定では5%の有意水準で有意の変化は認められなかった。また、両群間での対応のない場合の t 検定でも有意水準5%で有意の差はみられなかった (表1, 2, 図3, 4)。

OP については、黄疸群でその振幅 OA_1 , OA_2 , ΣO および $\Sigma O/2$ とも対応のある場合の t 検定では1%の

表1 家兎総胆管結紮前後の20joules 光刺激 ERG a 波, b 波および律動様小波の振幅(μV) と b/a 比の変化

		<Mean±S.D.(眼数)>		
群	測定時期 ERG 成分	前	黄疸発現時(2-5日)	有意差
黄疸群	a	220.1±16.5 (14)	229.0±29.9 (14)	NS (NS)
	b	393.8±47.3 (14)	385.5±65.8 (14)	NS (NS)
	b/a	1.79±0.20 (14)	1.69±0.20 (14)	NS (NS)
	OA ₁	61.0±11.3 (14)	49.9±15.3 (14)	※ p<0.01(NS)
	OA ₂	72.6±14.9 (14)	59.2±13.0 (14)	※ p<0.01(NS)
	ΣO	133.6±23.1 (14)	109.2±20.3 (14)	※ p<0.01(NS)
	ΣO/2	66.8±11.6 (14)	54.6±10.2 (14)	※ p<0.01(NS)
対照群		前	開腹後(2-5日)	
	a	225.9±25.2 (14)	241.7±25.1 (14)	NS
	b	397.6±42.4 (14)	410.7±53.9 (14)	NS
	b/a	1.77±0.21 (14)	1.71±0.26 (14)	NS
	OA ₁	54.2±12.7 (14)	56.8±16.2 (14)	NS
	OA ₂	65.3±15.7 (14)	57.9±13.2 (14)	NS
	ΣO	119.5±22.7 (14)	114.7±25.6 (14)	NS
	ΣO/2	59.7±11.6 (14)	57.4±12.8 (14)	NS

※ : 対応のある場合のt検定
NS(NS) : 対応のある場合(対応のない場合)のt検定
5%の有意水準で有意差なし

表2 家兎総胆管結紮前後の20joules 光刺激 ERG a 波, b 波および律動様小波の頂点潜時(ms), 頂点間隔(ms)の変化

		<Mean±S.D.(眼数)>		
		前	後	有意差
黄疸群	a	4.57±1.01 (14)	4.40±0.80 (14)	NS(NS)
	b	36.91±3.49 (14)	37.46±9.01 (14)	NS(NS)
	op ₁	12.54±0.51 (14)	12.74±0.91 (14)	NS(NS)
	op ₂	17.66±0.62 (14)	17.90±1.04 (14)	NS(NS)
	op ₂ -op ₁	5.11±0.42 (14)	5.16±0.65 (14)	NS(NS)
対照群	a	4.11±0.40 (14)	4.11±0.62 (14)	NS
	b	37.54±3.41 (14)	36.00±3.54 (14)	NS
	op ₁	12.40±0.42 (14)	12.37±0.51 (14)	NS
	op ₂	17.63±0.58 (14)	17.71±0.55 (14)	NS
	op ₂ -op ₁	5.23±0.37 (14)	5.34±0.43 (14)	NS

NS(NS) : 対応のある場合(対応のない場合)のt検定
5%の有意水準で有意差なし

有意水準で有意の低下を示した。頂点潜時 OP₁, OP₂, 頂点間隔 T₁には有意の変化は認められなかった。一方, 対照群では振幅, 潜時および頂点間隔ともに特に変化はみられなかった(表1, 2, 図5, 6)。

2) scotopic ERG の変化

bs 波振幅は, 黄疸群14眼中大半で低下を示し, 経時的変化においては有意水準1%で有意差を認めた。また, 同時期の対照群との比較においても5%の有意水準で有意の低下を認めた。頂点潜時には特に有意な変化は認めなかった。一方, 対照群では振幅, 潜時ともに特に変化はみられなかった(表3, 図7, 8)。

3) photopic ERG, flicker ERG の変化

bp 波の振幅, 潜時については, 黄疸群, 対照群とも特に変化はみられなかった(表4, 図9, 10)。

flicker ERG の振幅, 周期は両群とも特に変化は認められなかった(表5, 図10, 11)。

IV 考 按

黄疸に伴う眼病変は, 夜盲, 光神機能低下, 結膜・皮膚の着色, 網膜出血, 視神経炎など枚挙にいとまない¹⁾。中でも, 夜盲や光神機能低下は黄疸が長期にわたる時, あるいは肝機能障害が強い場合に現れる。これ

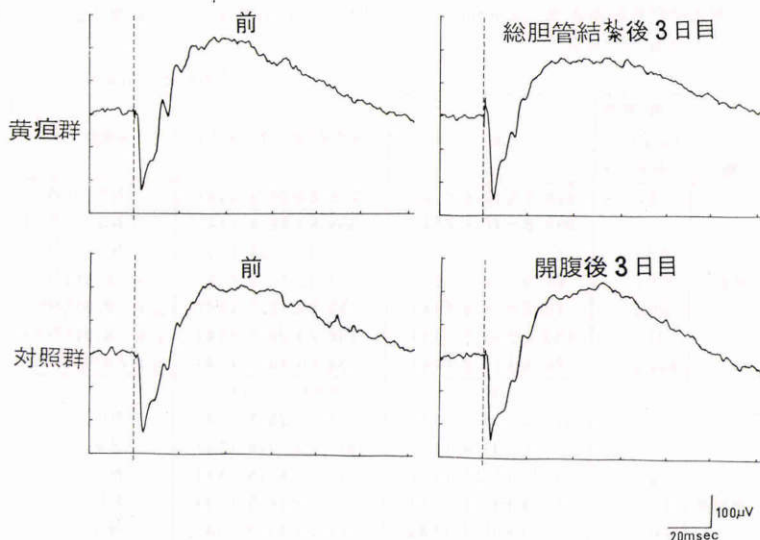


図3 家兎総胆管結紮前および黄疸発現時の20joules 光刺激 ERG a 波, b 波の変化

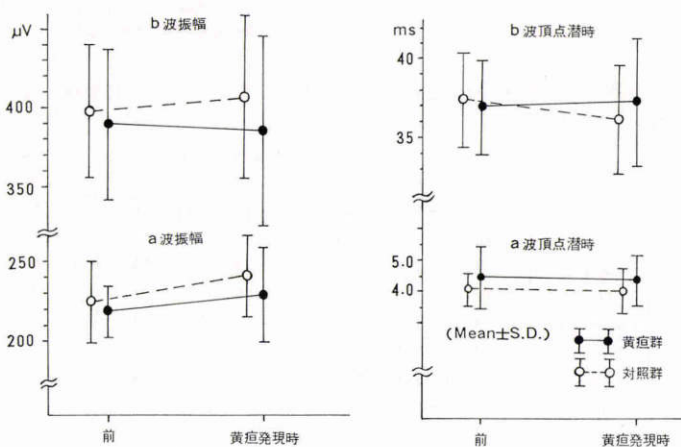


図4 家兎総胆管結紮前後の20joules 光刺激 ERG a 波, b 波の変化

は肝機能障害, 特に kupffer 細胞の障害により, 肝臓内でカロチンを vitamin A (以下 vit. A) に転換する作用機転, および vit. A 貯蔵作用が障害されるための vit. A 不足によるものと考えられている. vit. A は生体に必須の栄養素の一つであるが, 眼科臨床的にも杆体の構成, visual cycle との関連において早くから注目されている物質である. しかし, 家兎においては眼内 vit. A 量は血清, 肝の vit. A 量の大小には関係ないとする報告があることや⁹⁾, vit. A は網膜色素上皮 (以下 RPE) と杆体外節 (以下 ROS) とを循環し再利用されると考えられているように¹⁰⁾, 他の組織では vit. A が容易に減少するのに対して網膜ではレチナールの減

少がおこりにくいこと, さらには, 実験的にも黄疸群と vit. A 投与群の ERG に差がなかったことより⁵⁾, 黄疸早期では vit. A 供給不足による視紅再生不全という機序は否定できる.

以上の様に, vit. A 欠乏を伴わない閉塞性黄疸では, 従来より網膜機能に異常がないとされ, 詳細な検討がなされていなかった. とりわけ, 電気生理学的な検討を加えたものは少なく, 血清 Bi が最高値を示す時点における網膜機能を電気生理学的に評価したものは全く見当たらない. そこで今回, 著者は黄疸の peak 時における網膜機能を各種 ERG を用い検討した.

今回用いた ERG のうち, 20joules 光刺激 ERG と

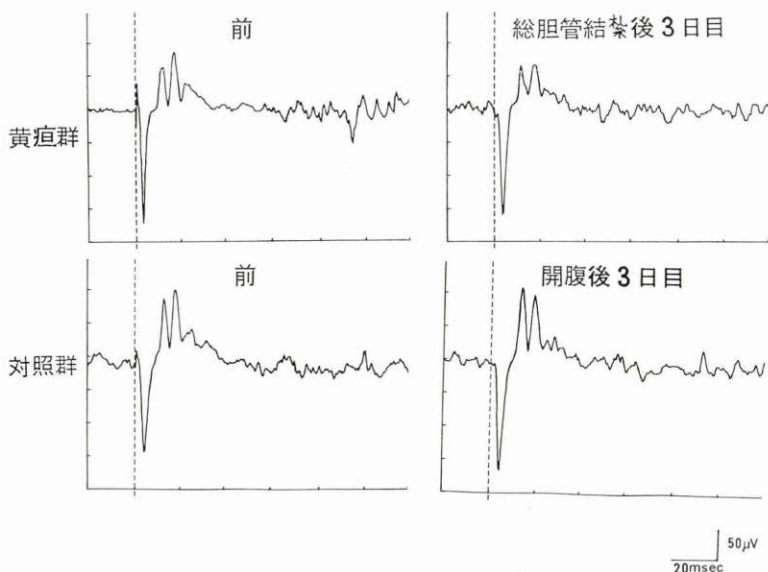


図5 家兎総胆管結紮前および黄疸発現時の20joules 光刺激 ERG 律動様小波の変化

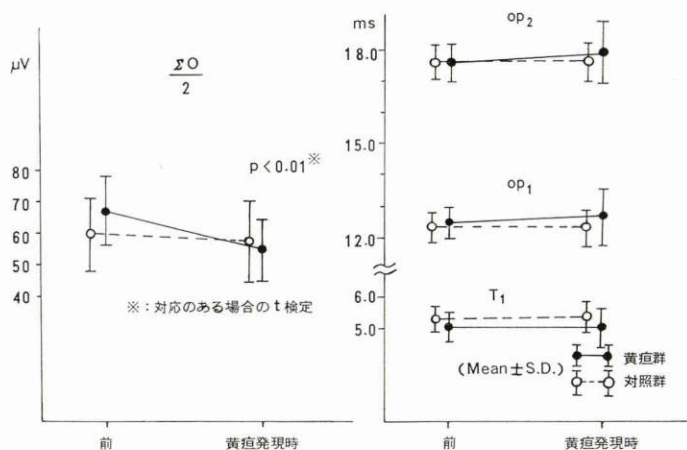


図6 家兎総胆管結紮前後の20joules 光刺激 ERG 律動様小波の変化

scotopic ERG の暗順応下 ERG では、ERP 用に改良された発光部装置⁸⁾を用い xenon spot 照射を行った。この場合、網膜面上での結像部位が主に照射され、網膜全領域を均等に照射することはできない。しかし、結像部位以外の網膜領域も刺激光の眼内散乱によって刺激効果を被むるため、Le Grand の法則に従い、瞳孔面積などの条件さえ一定にすれば、一定の網膜面照度が得られ、比較上問題はないと考えた。20joules 光刺激 ERG の a 波はヒトのそれと同様に視細胞層に発生母体を有すると考えられ、視細胞活動に関与する¹¹⁾。Kuffler 一派の中樞神経系における glia 細胞の研究以

来、Faber ら¹²⁾は b 波発生に関しても glia 細胞膜における K^+ イオンの current sink が関与していることを提唱したが、最近では Müller 細胞のほかに双極細胞の様な neuron の電気応答も加わった総合としての b 波を理解する以外にないと考えられている¹³⁾¹⁴⁾。ヒトの b 波の分光感度曲線が心理物理学的な分光感度曲線にある程度似ることや、動物で b 波の閾値の逆数の対数と視紅量との間に直線関係があることなどから¹⁵⁾、b 波は網膜での視覚過程にある程度対応しているかの様に見える。この様に網膜疾患の消長の一指標とみなせる b 波は临床上重要な地位を占めており¹³⁾、

表3 家兎総胆管結紮前後の scotopic ERG b 波の振幅 (μV), 頂点潜時 (ms) の変化

		<Mean $\pm$ S.D. (眼数)>		
		前	後	有意差
振幅	黄疸群	296.0 $\pm$ 30.5 (14)	252.1 $\pm$ 45.6 (14)	※ p < 0.01
	対照群	301.8 $\pm$ 41.2 (14)	288.5 $\pm$ 33.4 (14)	※※ p < 0.05
頂点潜時	黄疸群	38.03 $\pm$ 2.95 (14)	39.03 $\pm$ 6.36 (14)	NS
	対照群	38.43 $\pm$ 2.67 (14)	38.77 $\pm$ 2.75 (14)	NS

※ : 対応のある場合の t 検定

※※ : 対応のない場合の t 検定

NS : 5% の有意水準で有意差なし

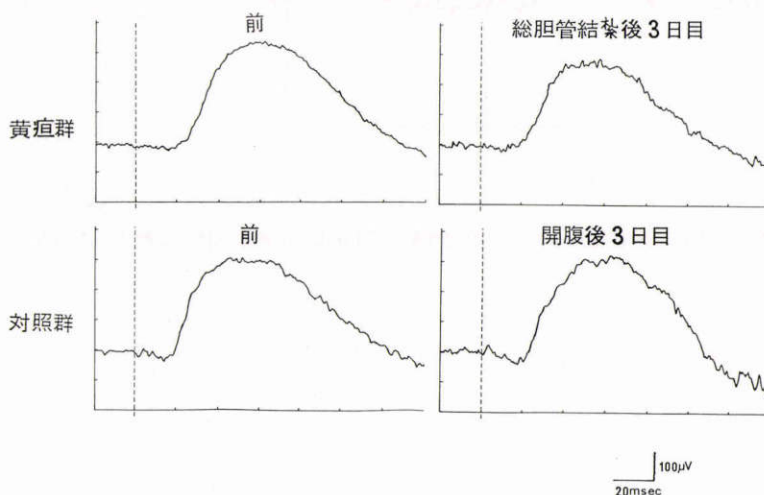


図7 家兎総胆管結紮前および黄疸発現時の scotopic ERG b 波の変化

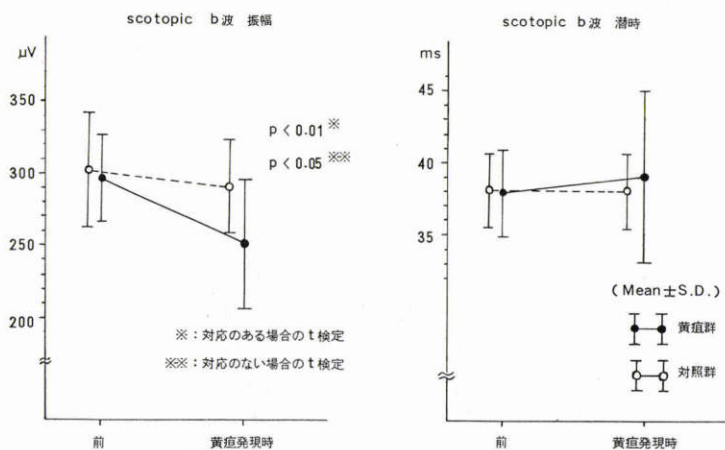


図8 家兎総胆管結紮前後の scotopic ERG b 波の変化

また, bs 波はその色感度から見てももっぱら杆体系機能を表現することが明らかである. bs 波の振幅はそれがやっと認められる刺激閾値から $1.5 \sim 2 \log$ unit 高い

刺激強度にわたって, 光の強さの対数に直線的な関係があり, これ以上の強さでは振幅は飽和状態となって増加しなくなる¹⁶⁾. よって今回, photoreceptor は杆体

表4 家兔総胆管結紮前後の photopic ERG b 波の振幅 (μV), 頂点潜時 (ms) の変化

		<Mean $\pm$ S.D. (眼数)>		
		前	後	有意差
黄疸群	振幅 (μV)	38.7 $\pm$ 8.4 (14)	43.3 $\pm$ 10.5 (14)	NS(NS)
	頂点潜時 (ms)	25.1 $\pm$ 2.5 (14)	26.2 $\pm$ 1.8 (14)	NS(NS)
対照群	振幅 (μV)	45.9 $\pm$ 4.7 (14)	41.2 $\pm$ 11.3 (14)	NS
	頂点潜時 (ms)	26.6 $\pm$ 1.4 (14)	26.3 $\pm$ 1.2 (14)	NS

NS(NS) : 対応のある場合(対応のない場合)の t 検定
5%の有意水準で有意差なし

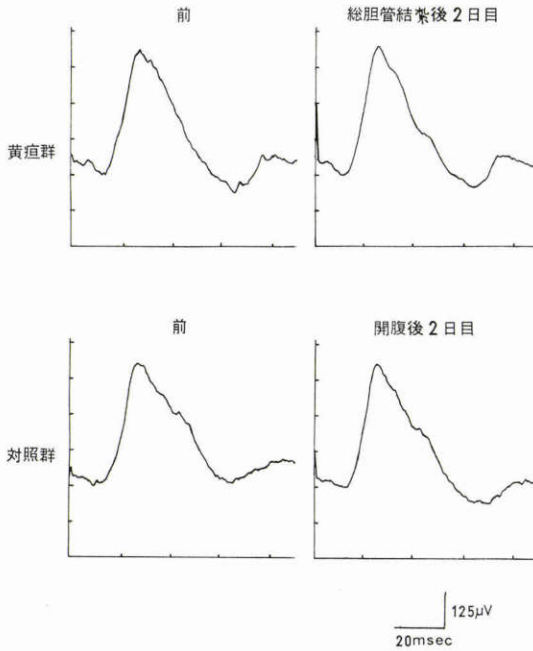


図9 家兔総胆管結紮前および黄疸発現時の photopic ERG の変化

が圧倒的に多いとされているが機能的に錐体様のものが存在するとされている¹⁷⁾白色家兔における杆体系のみを評価するために, 0.3joules 青色光弱刺激により記録を行った. b/a 比は, 特殊な夜盲症を除けば網膜中心動脈に強い血行障害がある時低下を示すが, 中間透光体の混濁が減光 filter として作用した場合にも変化すると考えられている¹⁸⁾. しかし, 本実験では b/a 比に有意な変化は認められず, また, Toews ら¹⁹⁾が黄疸家兔の角膜, 前房水, 硝子体の Bi 濃度は正常家兔のそれと変わらないことを証明している様に, 高 Bi 血症による中間透光体の黄染に基づく filter 効果の影響は除外できると考えられる.

今回の実験では, 20joules 光刺激 ERG a, b 波では特に有意な変化は認められなかったが, 黄疸群における bs 波の有意な低下が認められた. bs 波の減弱は, 杆体の receptor としての活動の低下を直接現すものではなく, 視覚過程における epiphenomenon である可能性も否定できないが, 少なくとも杆体の視覚情報の伝達, 処理における何らかの変化が生じたことを示唆するものであると考える.

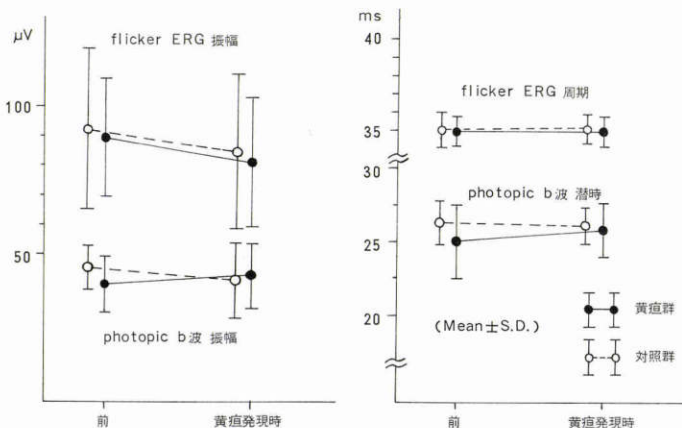


図10 家兔総胆管結紮前後の photopic ERG および flicker ERG の変化

表5 家兎総胆管結紮前後の30Hz flicker ERGの振幅(μ V), 周期(ms)の変化

		<Mean $\pm$ S.D.(眼数)>		
		前	後	有意差
黄疸群	振幅(μ V)	88.8 $\pm$ 19.9 (14)	81.4 $\pm$ 22.6 (14)	NS(NS)
	周期(ms)	35.14 $\pm$ 0.80(14)	35.15 $\pm$ 0.75(14)	NS(NS)
対照群	振幅(μ V)	91.3 $\pm$ 27.3 (14)	84.2 $\pm$ 26.7 (14)	NS
	周期(ms)	35.17 $\pm$ 0.93(14)	35.20 $\pm$ 0.63(14)	NS

NS(NS): 対応のある場合(対応のない場合)のt検定
5%の有意水準で有意差なし

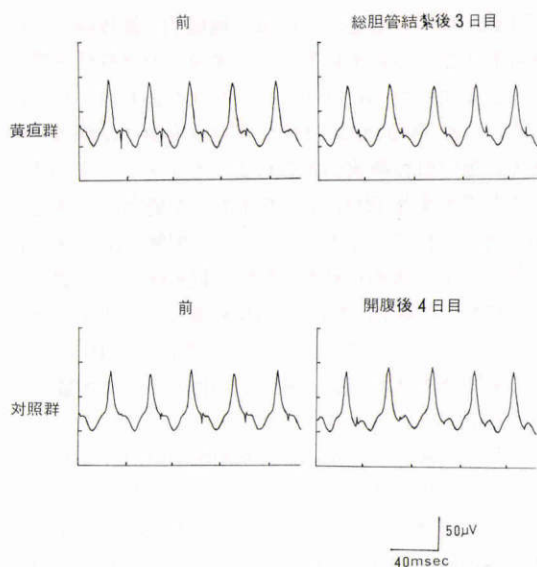


図11 家兎総胆管結紮前および黄疸発現時の flicker ERG の変化

OPの発生源としては、今のところ網膜中心動脈の血流の及ぶ内顆粒層付近、特に amacrine 細胞が有力視されているが、OPの異常はa波、b波に先行して網膜の血行障害あるいは低酸素に敏感に起こることが明らかになっている。とりわけ臨床応用という面においては、糖尿病性網膜症で注目されている²⁰⁾。また、Nembutal®が選択的にOPを減弱させることはよく知られているが²¹⁾²²⁾、今回、ERG記録は無麻酔下で行い、しかも術後2日以上経ているため、麻酔薬のOPへの直接的な影響は除外できると考えられる。OPの頂点間隔 T_1 は T_2 、 T_3 がほぼ一定であるのに対し、刺激光の減弱により著明に延長することが知られており、これらの事実は、 O_1 は他の小波とは異なった特性を有していることを示唆するものである²³⁾。そこで、 T_1 の測定により間接的に O_1 ないし O_2 の異常の有無が分かると考え、本実験で指標として用いた。

その結果、黄疸群ではOPの振幅は OA_1 、 OA_2 とも大半の症例で減弱し、有意な低下を示した。OPはb波と同様に光誘発反応であり、それに先行する視細胞状態に影響されるが¹²⁾、今回、a波は有意な変化を示さなかったことより、前述の amacrine 細胞を中心とした内顆粒層レベルの postsynaptic な neuron 系の活動異常が示唆される。

家兎網膜では photoreceptor は圧倒的に杆体が多いとされているが²⁴⁾、scotopicのみでなく photopic 機能も有し、それは scotopic 機能と同様な視物質により駆動されていると考えられており²⁵⁾、本田¹⁷⁾は機能的には錐体細胞様のものが存在するとしている。そこで、黄疸 peak 状態における家兎網膜の錐体系機能の把握のため、photopic ERG と flicker ERG を用い検討した。赤色光は杆体系にはあまり働かず、錐体のうちで最も数の多い赤錐体をより強く刺激し、白色の背景光にて杆体系を抑制し赤色光刺激にてERGを記録すると、杆体系の関与の少ない photopic ERG が得られる¹⁸⁾。また、flicker ERG は高頻度反復刺激に対し、ERGによる critical fusion frequency の低い杆体系が追従できなくなるという性質を利用し、錐体系機能を選択的に取り出そうとしたものであり¹³⁾、錐体の広汎な障害ではその振幅の低下、周期の延長が見られる。しかし、今回、bp波、flicker ERG には特に有意な変化は認められず、錐体系の高度の障害はなかったものと考えられる。

以上の様な ERG の変化の機序について考察した。まず、閉塞性黄疸では直接 Bi の高度の増加がみられるほか、今回、間接 Bi 値も3.1mg/dl とかなりの上昇を示した。これは、総胆管結紮数時間後から起こるとされる肝障害による肝細胞の間接 Bi の摂取障害や、高度の cholestasis 状態により増加したデオキシコール酸による溶血のためだと考えられる⁶⁾。脂溶性で細胞膜を通過するとされる間接 Bi²⁶⁾が網膜内の neuron 系への障害を与える可能性も否定できないが、網膜血

管レベルに加え RPE レベルにも網膜血管柵が存在し、高タンパク濃度の脈絡膜組織間液が網膜内に流入するのを防いでいる様に²⁷⁾、間接 Bi の網膜神経細胞内への侵入は容易ではないと思われる。また、結紮後2週目の家兔網膜では、電顕的に RPE の核の腫大や ROS の先端に指紋様変性が認められるが⁴⁾、さほど大きな変化ではない様に、結紮2～5日目では大きな形態学的変化はないものと考えられる。さらに詳細な病理組織学的検討が必要だと思われる。

また、黄疸発現時にも既に有意な体重減少が認められ、やはり食餌摂取不足や結紮数時間後から既に始まっている肝機能障害等による種々の代謝障害も考慮しなくてはならない。解糖阻害剤や oxidative phosphorylation を阻害する α -dinitrophenol により視紅再生が低下することより、解糖作用や oxidative phosphorylation で発生したエネルギーが視紅合成にエネルギー源として働いていると考えられるが²⁸⁾、このような Bi 代謝異常を伴う肝障害により引き起こされる網膜の解糖系の異常²⁶⁾により視紅合成に障害が現れるための杆体系機能の障害が考えられる。また、その様な網膜の解糖系の異常が pyruvic acid の生成を減少せしめ、酸化的脱炭酸酵素による Coenzyme A (CoA) や acetyl CoA の生成の低下、さらには CoA の主成分である pantothenic acid の減少などによる網膜組織呼吸や網膜新陳代謝障害を惹起し、低酸素状態に影響を受けやすい postsynaptic な neuron 系の障害が生じたためではないかと推察される。さらに、ウサギはモルモットと同様、網膜に生理的 glycogen を多く含有する動物として知られているが、その存在部位は glycogen synthetase と phosphorylase の活性部位から網膜の glycogen 代謝を考察してみると、視細胞と Müller 細胞が主にこれを司っていることが分かっている²⁹⁾。よって、これらの Bi 代謝異常を伴う肝障害による glycogen 代謝異常が視細胞や Müller 細胞に何らかの影響を及ぼし ERG 上の変化としてとらえられたことも考えられるが、これらの点を解明するためにはさらに詳細な生化学的検討が必要と思われる。

また、臨床的に、通常の ERG や暗順応検査で網膜機能異常が検出されない初期の閉塞性黄疸患者においても、種々の刺激法による ERG などの電気生理学的検査を用いて詳細に網膜機能を検討していく必要のあることを示唆するものと思われる。

稿を終えるにあたり、藤永 豊教授の御指導、御校閲、生理学第二教室及川俊彦教授の御指導に深謝いたします。ま

た、教室の船田雅之講師の御助言に感謝いたします。

文 献

- 1) 神鳥文雄, 藤永 豊: 日本眼科全書 XII, 消化器・内分泌疾患に伴う眼疾患. 東京, 金原出版, 24—28, 1962.
- 2) Varnek L, Ring-Larsen H, Christiansen L, et al: Reversible color vision defects in obstructive jaundice. *Acta Ophthalmol* 59: 189—197, 1981.
- 3) 桑名義広: 黄疸ニ於ケル視紅生成ニ就テノ実験的研究. *日眼* 36: 1227—1229, 1932.
- 4) 岡本勲夫: 家兔実験的閉塞性黄疸における網膜色素上皮細胞及び視細胞外節の組織学的検討. *日眼投稿中*, 1988.
- 5) 船田雅之: 家兔機械的黄疸における網膜機能の電気生理学的研究. *眼紀* 38: 245—257, 1987.
- 6) 隅田喜一: 機械的黄疸の発生に関する実験的研究, 特にラットと家兔における比較的検索. *米子医誌* 11: 418—434, 1960.
- 7) 坂本 巖: 機械的黄疸発生におよぼすヒスタミン投与の影響. *米子医誌* 26: 568—612, 1975.
- 8) 玉井嗣彦: 早期視細胞電位とその臨床応用. *眼紀* 32: 2445—2451, 1981.
- 9) 小島 克: 網膜代謝. *眼の生理学*. 東京, 医学書院, 698—699, 1966.
- 10) Berman ER, Segal N, Schneider A, et al: A hypothesis for vitamin A cycle in the pigment epithelium of bovine retina. *Neurochem* 1: 113—122, 1980.
- 11) 米村大蔵, 土田 豊, 藤村和昌: 白色家兔 ERG の a 波の研究. *日眼* 79: 20—22, 1967.
- 12) Faber DS: Analysis of the slow transretinal potentials in response to light. Ph.D. Thesis, State University of New York at Buffalo, 1969.
- 13) 米村大蔵, 河崎一夫: 臨床網膜電図学. 東京, 医学書院, 50—130, 1985.
- 14) 富田恒男: ERG の最近の基礎的研究. *眼科* 24: 953—961, 1982.
- 15) Dowling JE: Neural and photochemical mechanisms of visual adaptation in the rat. *J Gen Physiol* 46: 1287—1300.
- 16) 永田 誠: 網膜の電気現象. *眼の生理学*. 東京, 医学書院, 735—762, 1966.
- 17) 本田孔士: ウサギ ERG における off 効果について. *日眼* 79: 218—221, 1966.
- 18) 渡辺郁緒, 三宅養三: ERG・EOG の臨床. 東京, 医学書院, 1—28, 1975.
- 19) Toews RR, Basu PK: The jaundiced eye as a source of donor material. *Br j Ophthalmol* 46: 523—527, 1962.
- 20) 宇治幸隆: ERG の読み方. *眼科* 24: 969—980, 1982.

- 21) 米村大蔵, 河崎一夫, 土田 豊他: 麻酔薬その他の硝子体注入および hypoxia の家兎 ERG におよぼす影響. 眼紀 17: 207—212, 1966.
- 22) 渡辺郁緒, 外山喜一: 麻酔薬の ERG におよぼす影響. 眼紀 29: 743—746, 0000.
- 23) 新里研二: 人眼網膜電図における律動様小波の特性に関する研究. 日眼 86: 55—61, 1981.
- 24) Enoch JM: Retinal receptor orientation and the role of fiber optics in vision. Am J Optometry and Arch of Am Acad Optometry 49: 455—470, 1972.
- 25) Dodt E, Elenius V: Change of threshold during dark adaptation measured with orange and blue light in cats and rabbits. Experientia 16: 313—314, 1960.
- 26) 古賀俊逸: ビリルビン代謝異常と黄疸. 肝疾患と代謝異常. 東京, 中山書店, 222—304, 1983.
- 27) 野村恒民: 人体組織学, 感覚器, 網膜の血管. 東京, 朝倉書店, 269—274, 1984.
- 28) 松下和夫, 谷 美子: 網膜における TCA cycle と視紅再生. 日眼 64: 182—189, 1960.
- 29) 雨宮次生: 人体組織学, 感覚器, 網膜の組織化学. 東京, 朝倉書店, 231—240, 1984.

(第92回日眼総会原著)