

特発性黄斑円孔の黄斑部局所網膜電図

杉田信太郎, 三宅 養三

名古屋大学医学部眼科学教室

要 約

14眼の片眼性特発性黄斑円孔に、直径5°, 10°, 15°の3種類の大きさのスポット刺激で黄斑部局所ERG(網膜電図)を記録し、僚眼(視力1.0以上で検眼鏡的に黄斑円孔の前駆所見を認めず、黄斑部局所ERGが正常な症例)の反応と比較した。すべての刺激条件で、a波、b波、律動様小波(OP)の振幅は患眼で有意に($p < 0.01$)低下していた。10°, 15°のスポット刺激では、OPの振幅低下の程度がa波、b波の振幅低下の程度に比べ有意に($p < 0.05$)少なかった。患眼と僚眼のa波、b波がほぼ同じ振幅を示す刺激条件でOPを比較すると、常に患眼のOPは僚眼のそれより大きかった。以上の結果は、我々がヒト正常眼で中心暗点のシミュレーションを用いて示し

たOPの分布特異性、すなわち、OPはa波、b波に比べて、傍中心窩や周中心窩で分布密度が増すという知見を、実際に網膜障害のため中心暗点のある黄斑円孔眼を用いて証明したことになる。5°のスポット刺激で記録した黄斑部局所ERGでは、患眼でのb波の振幅低下に加えb波の頂点時間の有意な($p < 0.01$)延長がみられた。この頂点時間の延長は、黄斑円孔周囲にリング状にみられる網膜剝離によると推察された。(日眼会誌 98: 609-615, 1994)

キーワード: 特発性黄斑円孔, 黄斑部局所ERG, 律動様小波, 電位分布密度, 中心暗点

The Focal Macular Electroretinogram in Idiopathic Macular Hole

Shintaro Sugita and Yoza Miyake

Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine

Abstract

Focal macular electroretinograms (MERGs) were recorded with three different sizes of stimulus spots, 5°, 10°, and 15° in diameter, in 14 patients with unilateral idiopathic macular hole. Their fellow eyes were normal in terms of visual acuity (> 1.0), MERG, and ophthalmoscopic macular findings. The amplitudes and implicit times of the a-wave, b-wave, and oscillatory potentials (OP) were compared between affected and fellow eyes. The amplitudes of the a-wave, b-wave and OP in the affected eyes were significantly smaller ($p < 0.01$) in all spot sizes. The rate of amplitude reduction of OP was significantly smaller than that of the a-wave and b-wave in the spots of 10° and 15° ($p < 0.05$). With the stimulus sizes to evoke the a-waves and b-waves of similar amplitudes between the affected and fellow eyes, OP

always had a much larger amplitude in the affected eye. This result confirms our previous finding that the distribution of OP is relatively sparse in the fovea, becoming more dense than the a-waves and b-waves away from the fovea toward the parafovea and perifovea. The implicit time of the b-wave in the affected eyes was delayed significantly only in the 5° spot ($p < 0.01$). The delay of the implicit time may result from the ring-shaped retinal detachment which always occurs in idiopathic macular hole. (Jpn Ophthalmol Soc 98: 609-615, 1994)

Key words: Idiopathic macular hole, Focal macular ERG, Oscillatory potentials, Density of distribution of potential, Central scotoma

I 緒 言

ヒト黄斑部から局所ERG(網膜電図)を記録し、その

成分であるa波、b波に加え律動様小波(OP)を分析すると、黄斑部病態の層別診断が可能となる^{1)~5)}。さらに、黄斑部刺激に際して、刺激スポットの大きさを変化させ

別刷請求先: 466 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 名古屋大学医学部眼科学教室 杉田信太郎
(平成5年11月9日受付, 平成6年1月24日改訂受理)

Reprint requests to: Shintaro Sugita, M.D. Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine,
65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi-ken 466, Japan

(Received November 9, 1993 and accepted in revised form January 24, 1994)

反応を比較すると、中心窩（中心部5°）、傍中心窩（5°と10°の間の領域）、周中心窩（10°と15°の間の領域）における病態の相違を把握できる場合があり、臨床疾患のより深い分析に役立つ。刺激スポットを順に大きくして黄斑部局所 ERG の振幅を計測すると、a 波、b 波、OP ともに刺激面積の拡大に伴い順にその振幅を増すが、その増加の程度が OP のみ a 波、b 波と異なる。さらに、中心暗点をシミュレートした環状刺激（刺激野の中心を暗くして環状部で刺激）を用いて検討した結果から、ヒト黄斑部の ERG の a 波、b 波と OP とはその電位分布密度が、中心窩、傍中心窩、周中心窩で異なることが示唆された¹⁾²⁾⁴⁾。この事実を理解することは黄斑部疾患の局所 ERG を用いた解析に際して非常に重要である。今回我々は、既報¹⁾²⁾⁴⁾した環状刺激を用いた正常眼での中心暗点のシミュレーションで得られた所見を確認するため、実際に網膜障害のために中心暗点を有する疾患で同様の結果が得られるか否かを特異性黄斑円孔を用いて検討した。

II 症例と方法

片眼性の特異性黄斑円孔（Gass の分類⁶⁾で stage 3 と 4)を呈し、僚眼では矯正視力が 1.0 以上で細僚灯顕微鏡を用いた中心窩の検査で黄斑円孔の前駆所見が全くみられない 14 症例（男性 4 例、女性 10 例、平均年齢 64 歳）を対象とした。さらに、黄斑円孔眼の僚眼では視力が正常で検眼鏡的に異常がみられなくても黄斑部局所 ERG が減弱している症例があるとの報告⁷⁾に鑑み、僚眼の黄斑部局所 ERG の振幅、頂点時間がすべて正常範囲内にある症例のみを対象とした。症例の患眼は、いずれも図 1 のように直径 2°~4° の黄斑円孔がみられ、円孔の周囲にはリング状の網膜挙上所見（網膜剥離）がみられた。患眼の矯正視力は 0.03~0.3 に分布し、平均 0.12 であった。中間透光体に有意な混濁のある症例は含まれていない。

黄斑部局所 ERG の記録方法は既報した^{1)~5)}。赤外線テレビジョン眼底カメラ（キャノン CR-45 NM、キャノン、東京）を改造し、カメラの本体に刺激光、背景光、固視標を組み込んだ。刺激光は円形であり、図 2 のように直径の視角 5°、10°、15° の 3 種類の大きさの刺激光を用い、刺激円の中心が患眼では常に黄斑円孔に位置するように、また、僚眼では中心窩に位置するようにした。背景光はカメラの本体から視角 45° で照射され、さらに、カメラの先端に中心部 45° から周辺に対する背景光を得られる装置がつけられ、これらによりほぼ全視野にわたる広範囲の背景光が得られた。刺激光は 200 W のハロゲン光を本体に導入しており、刺激光と背景光の強さは各々約 30 cd/m²、3 cd/m² であった。

局所 ERG 記録は散瞳後 5 Hz の矩形波刺激（on/off = 1.0）を用い、256 回あるいは 512 回の平均加算を行った。

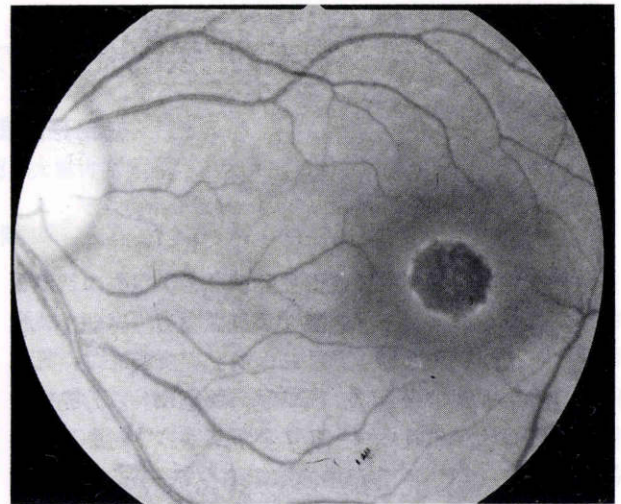


図 1 患眼の眼底の 1 例。
直径約 3° の黄斑円孔がみられ、円孔の周囲にリング状の網膜挙上所見（網膜剥離）がみられる。

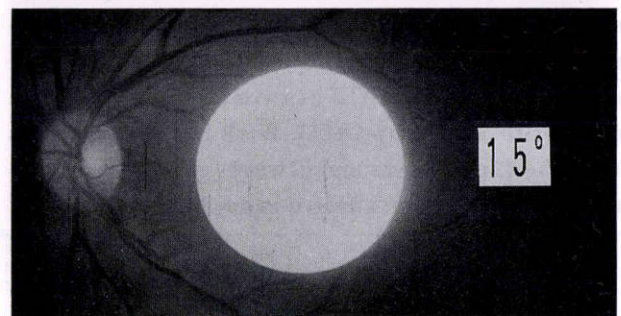
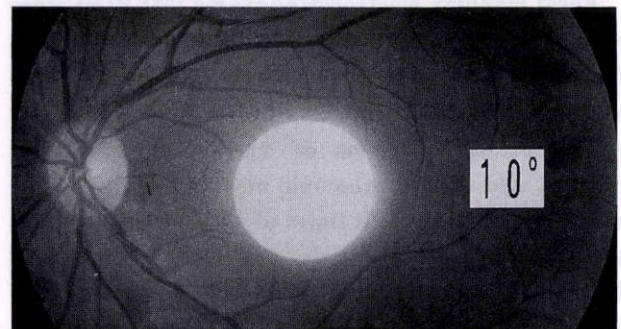


図 2 刺激光の模倣図。
直径 5°、10°、15° の 3 種類の円形刺激を用い、刺激円の中心が患眼では常に黄斑円孔に位置するように、また、僚眼では中心窩に位置するようにした。

40 μ V 以上の基線動揺は加算から除外する装置を併用した。ERG 記録用電極には Burian-Allen 型双極コンタク

トレンズを用い、このレンズを挿入したまま赤外線テレビジョン眼底カメラで眼底をモニターしながら記録を行った。

接地電極は耳朶に置いた。2つの異なった時定数を用いて2チャンネルの同時記録を行い、時定数0.03秒、high cut 100 Hzはa波とb波の測定に、時定数0.003秒、high cut 300 HzはOPの測定に用いた。

III 結 果

図3に正常眼（左列）、黄斑円孔眼（中央列）、その僚眼（右列）の黄斑部局所 ERG の代表例を示す。直径5°、10°、15°の3種類の大きさの刺激スポットを用い、中心窩を刺激円の中心に置いて刺激した。各々の反応の上段は時定数(TC)0.03秒を用いて記録したa波、b波であり、下段はTC 0.003秒を用いて記録したOPである。最下段に photocell を用いて記録した刺激波形を示す。

患眼の反応はすべての刺激スポットで僚眼より小さく、特に5°のスポットによる刺激では顕著な差がみられ

た。患眼を10°のスポットで刺激して得られた反応と、僚眼を5°のスポットで刺激して得られた反応とを比べてみると、a波、b波はそれぞれほぼ同じ振幅の反応が記録されている。一方、両者のOPを比較してみると患眼(10°刺激)が僚眼(5°刺激)より大きいことがわかる。同様に患眼を15°のスポットで刺激して得られたa波、b波は、僚眼を10°のスポットで刺激して得られたa波、b波の振幅に近似するが、OPは患眼(15°刺激)が僚眼(10°刺激)より著しく大きい所見が得られた。

図4に4症例の黄斑部局所 ERG を患眼と僚眼とで比較した。いずれも患眼のa波、b波が僚眼のa波、b波とほぼ等しい振幅が得られた刺激スポットの大きさを選んで示してある。例えば症例1では、僚眼を10°のスポットで刺激して得られたa波、b波は、患眼を15°のスポットで刺激して得られたa波、b波の振幅とほぼ等しい。しかしながら、OPは患眼の方では僚眼より大きい。同様に、その他いずれの症例においてもOPは患眼の方が僚眼より大きい。

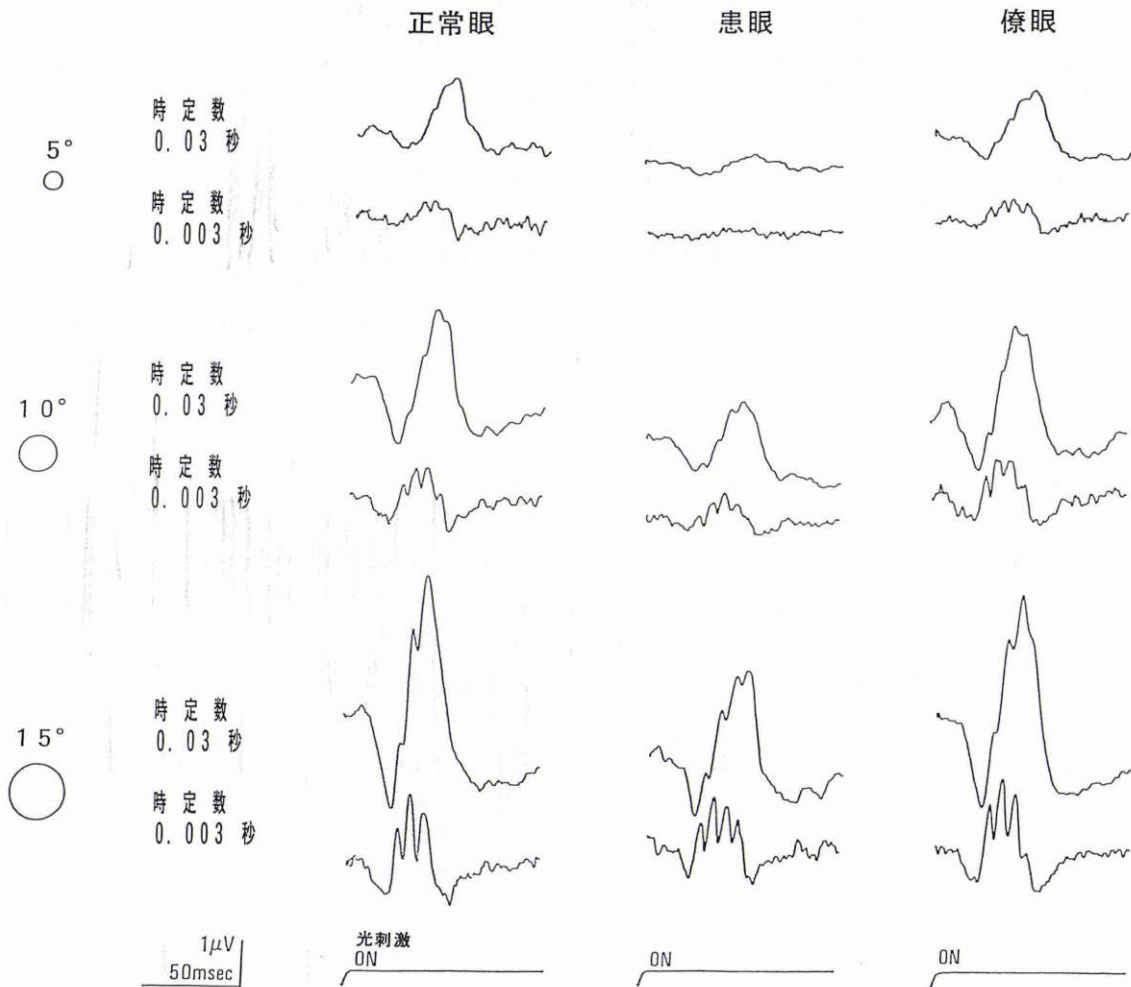


図3 黄斑部局所網膜電図(ERG)の典型例。

直径5°、10°、15°の3種類の刺激スポットによる黄斑部局所 ERG が正常眼(左列)、黄斑円孔眼(中央列)、その僚眼(右列)の順に示してある。各々の反応において、上段は時定数0.03秒を用いて記録したa波、b波であり、下段は時定数0.003秒を用いて記録した律動様小波(OP)である。黄斑円孔眼ではすべての刺激スポットで振幅の低下がみられる。僚眼はほぼ正常な波形を示している。

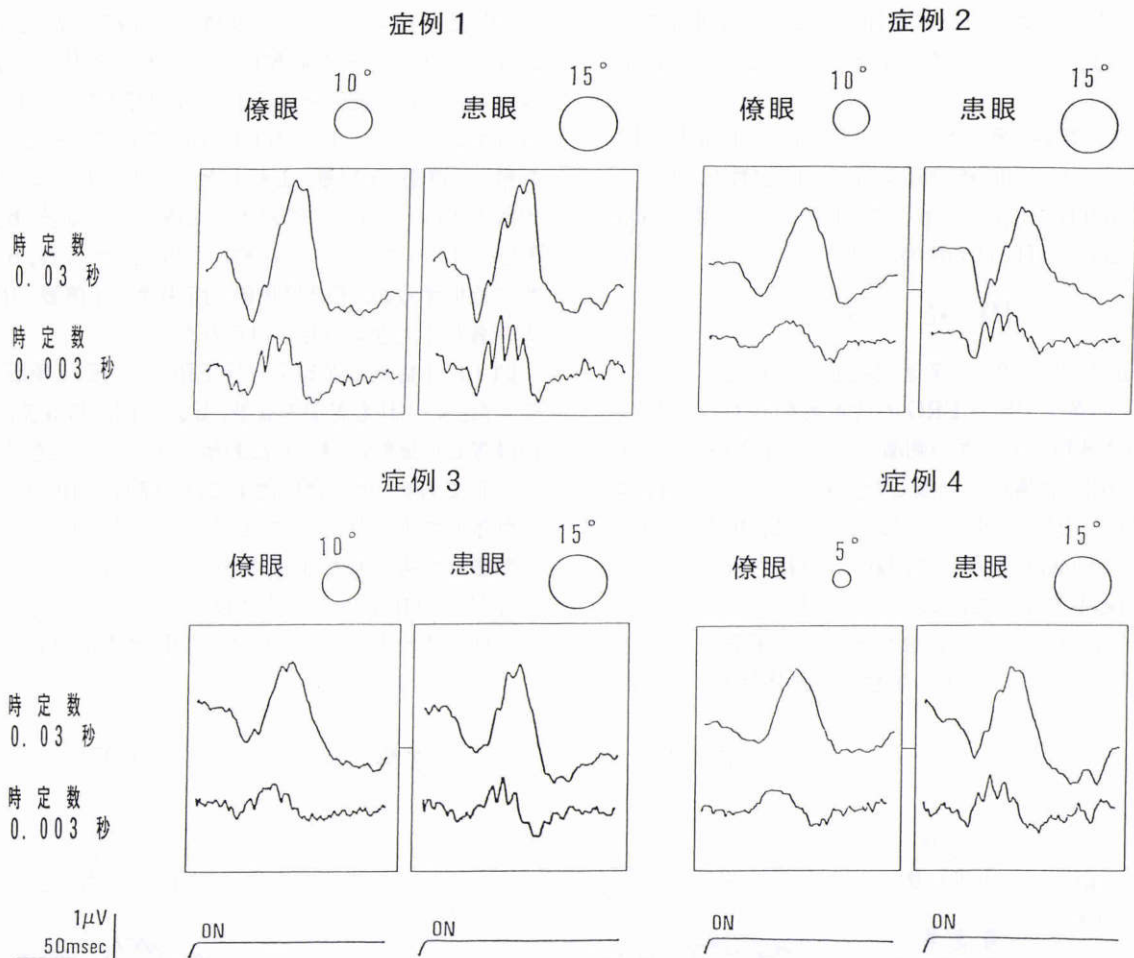


図4 患眼と僚眼の黄斑部局所 ERG の比較.

代表4症例で、患眼のa波、b波が僚眼のa波、b波とほぼ同じ振幅が得られた刺激スポットを選んで示してある。各々の反応において上段は時定数0.03秒を用いて記録したa波、b波であり、下段は時定数0.003秒を用いて記録した律動様小波である。いずれの症例でもOPは患眼の方が僚眼より大きい。

図5に今回検査された14症例のa波、b波、OPの患眼の僚眼に対する振幅の百分率(%)を5°、10°、15°の3種類の刺激スポットにおいて比較した。統計処理にはt検定を用いた。5°刺激では正常眼でもOPが記録できない場合があったので、5°刺激でのOPは示されていない。すべての刺激条件で、a波、b波、OPの振幅は患眼で有意に($p < 0.01$)低下し、刺激スポットが小さくなるにつれて振幅比が小さくなる(すなわち、患眼の振幅が大きく低下する)傾向があったが、a波、b波は患眼で僚眼の50%程度にまで振幅が低下していたのに対して、OPは70%程度の振幅低下にとどまり、a波、b波の振幅低下とOPの振幅低下の程度には有意差($p < 0.05$)がみられた(すなわち、OPはa波、b波に比べ有意に振幅低下が小さかった)。

図6にb波の頂点時間を5°、10°、15°の3種類の刺激スポットにおいて比較した。b波の頂点時間は、5°刺激では患眼において僚眼より有意に($p < 0.01$)延長していたが、10°、15°の刺激では患眼と僚眼との間で有意には相関しなかった。

IV 考 按

ヒト正常眼において、黄斑部から局所 ERG を刺激面積を変化させて記録し、その面積変化に伴う振幅の変化をa波、b波、OPに関して検討したところ、OPのみが異なった態度をとることを既報した¹⁾²⁾⁴⁾。すなわち、黄斑部を中心窩(中心部5°)、傍中心窩(5°と10°の間の領域)、周中心部(10°と15°の間の領域)に分けて検討したところ、電位分布密度がOPではa波、b波の分布態度に比べ、中心窩より傍中心窩、傍中心窩より周中心窩で比較的密になることが示唆された。この所見を異なった手法により確認するため、ヒト正常眼で直径15°のスポット刺激の中に種々の大きさの非刺激部位をつくる環状の刺激で検討した結果¹⁾²⁾⁴⁾、a波、b波の各々の振幅が近似した環状刺激とスポット刺激を比較すると、OPは常に環状刺激による方が大きいことが判明した¹⁾⁴⁾。

図7にヒト正常眼における環状刺激とスポット刺激による局所 ERG の比較を示す。a波、b波の各々の振幅が環状刺激とスポット刺激の反応でほぼ近似する ERG を

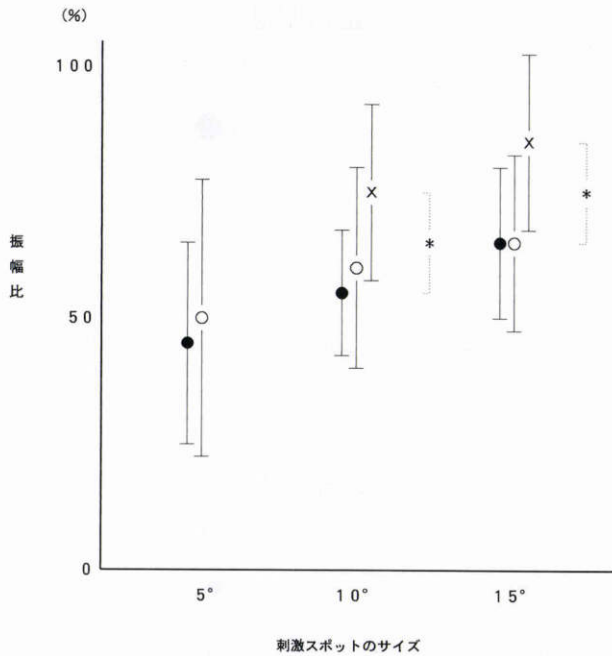


図5 14症例のa波, b波, OPの患眼の僚眼に対する振幅の百分率(%)。

すべての刺激条件で, a波, b波, OPは患眼の振幅低下がみられ, 刺激スポットが小さくなるにつれて振幅比が小さくなる(すなわち, 患眼の振幅が大きく低下する)傾向があった。a波, b波の振幅低下とOPの振幅低下の程度には有意差($p < 0.05$)がみられ, OPは, a波, b波に比べ有意に振幅低下が小さかった。×: OP, 白丸: a波, 黒丸: b波 (*: $p < 0.05$)

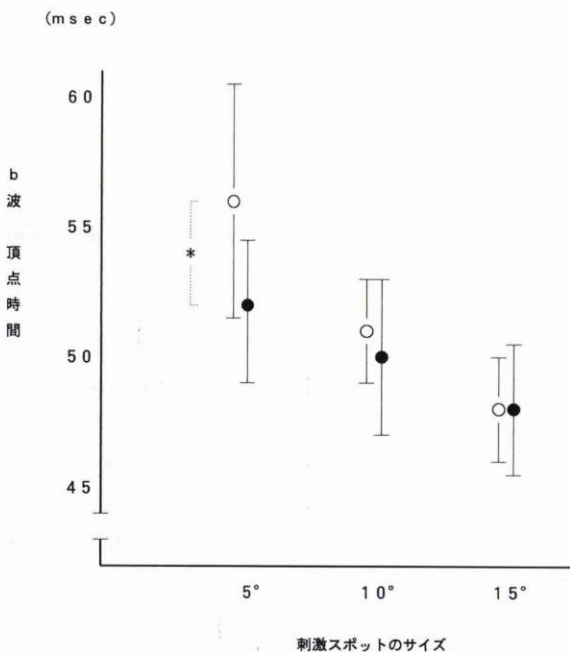


図6 各刺激スポットにおける患眼と僚眼のb波頂点時間の比較。

5°刺激では患眼の頂点時間は僚眼の頂点時間より有意に($p < 0.01$)延長していた。10°, 15°刺激では両者の頂点時間に有意差はみられなかった。白丸: 患眼, 黒丸: 僚眼, *: $p < 0.01$

選ぶと, OPは常に環状刺激の方が大きいことが示される。すなわち, この実験でも黄斑領域のOPはa波, b波に比べ, 中心窩よりその周辺部で分布密度が高いことが示された。このヒト正常眼で行った実験が実際に中心窩網膜に欠損がある特発性黄斑円孔眼にもあてはまるか否かを検討したのが今回の研究である。正常眼においてスポット刺激の中に種々の大きさの非刺激部位をつくる環状刺激は, 健全な網膜を刺激しないということによる中心暗点のシミュレーションである。しかし, 解剖学的, 視機能的には非刺激部は全く正常であり, 黄斑円孔のように暗点部の網膜が完全に障害されている場合とは異なる可能性がある。黄斑領域におけるOPの分布特異性を考慮し, 臨床疾患を解析する場合に, 正常眼でシミュレーションを用いて得られた結果が病眼にも適応できるかを知ることは重要である。

今回, 特発性黄斑円孔眼を用いて黄斑部局所ERGのa波, b波, OPを僚眼と比較して, 黄斑部が病疾により障害された場合でも正常者の環状刺激による分析と同じ結果が得られ, 黄斑部のOPの分布特異性が臨床疾患の局所ERGの評価に極めて重要な知見であることが示された。

このようなOPの分布特異性は, その発生層の解剖学的特異性あるいはOPの機能的役割の特異性に起因する可能性がある。OPの発生層は網状層間細胞, アマクリン細胞の可能性が高く⁸⁾⁹⁾, さらにOPは抑制性フィードバック・シナプス回路の一部を反映すると考えられている^{8)~10)}。そのため, OP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中心窩ではそれほど必要とされず, 杆体細胞が順に混ざり複雑な視覚制御を要求される傍中心窩から周中心窩に向かうにつれて, その機能的役割を果たすのかも知れない。また, OPはその発生層から考えられる機能的特異性から, 局所的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局所刺激の周囲にも相互抑制効果をもたらし, 中心窩から離れるに従ってa波, b波とは異なった態度を示すのかも知れない。

OPの起源と考えられるアマクリン細胞や網状層間細胞はドパミンを含有しており¹¹⁾¹²⁾, 光照射によってドパミン代謝が変化することが報告されている。網膜にドパミンを*in vivo*で与えると, OPに影響があることも報告されている⁸⁾。そのため, OPはドパミン神経活動を反映する可能性がある。短尾サルではドパミンの分布が中心窩では非常に少なく, 傍中心窩から周辺に向かうにつれて分布が増加し, 周中心窩で最大となることが示され¹³⁾, 今回のOPの分布と相似しており興味深い。

特発性黄斑円孔に対して, 直径5°の比較的小さな刺激を用いた時のみにb波頂点時間の有意な延長がみられた。ERGの振幅と頂点時間を考える場合, 網膜変性疾患では, 部分的障害で他の網膜が正常に機能している場合

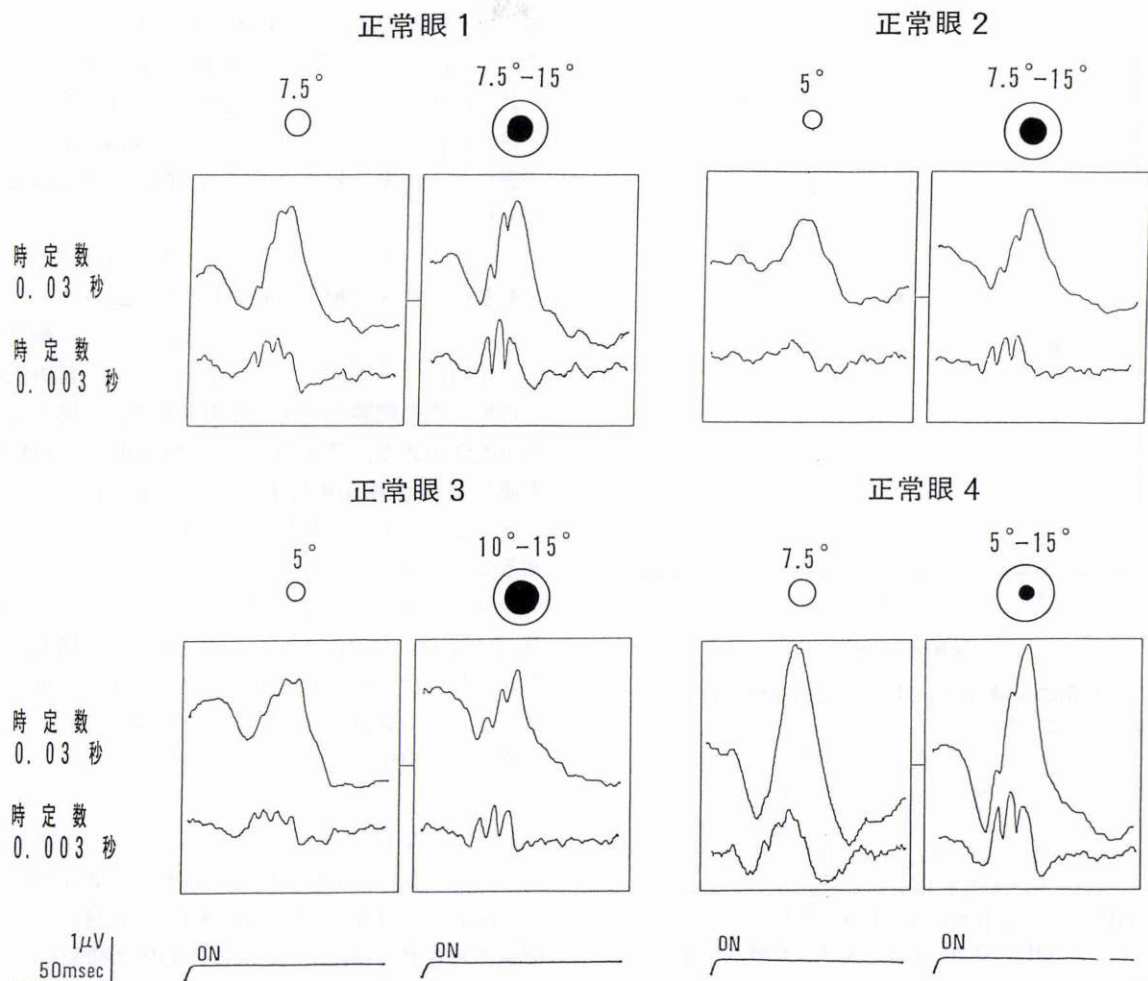


図7 ヒト正常眼4例における環状刺激とスポット刺激による黄斑部局所 ERG.

それぞれ左列がスポット刺激, 右列が環状刺激を用いたものである. 各々の反応において, 上段は時定数 0.03 秒を用いて記録した, a 波, b 波であり, 下段は時定数 0.003 秒を用いて記録した OP である. スポット刺激と環状刺激で a 波, b 波の各々の振幅が近似する刺激サイズを選んで ERG を記録すると, OP は常に環状刺激の方がスポット刺激より大きい.

には振幅の低下はみられるものの, 頂点時間は正常網膜の機能に依存して延長しないといわれる¹⁴⁾¹⁵⁾. 特発性黄斑円孔眼においても, 仮に黄斑円孔の部のみの網膜障害で, それ以外の網膜は全く正常に機能しているならば, 5°刺激による黄斑部局所 ERG は振幅低下のみに留まり, 頂点時間の延長は示さない可能性が強い. 実際, 種々の大きさの暗点を作成した環状刺激で記録した正常眼から, 黄斑部局所 ERG は暗点のない正円刺激に比べて振幅は低下するものの, 頂点時間には変化がみられない¹⁾. そのため b 波頂点時間の延長は, 図 1 に示したように特発性黄斑円孔に例外なくみられる円孔周囲のリング状の網膜剝離に起因すると考えられる. 網膜が網膜色素上皮層から離れた場合に ERG の振幅が低下し頂点時間が延長することは, 中心性漿液性網脈絡膜症の黄斑部局所 ERG においても例外なくみられる所見であることは既報した¹⁶⁾. それでは, 10°, 15°とスポットの直径が大きくなると, なぜ頂点時間の延長がみられなくなるのだろうか. それは, 比較的大きなスポットを用いた黄斑部局所

ERG では健常網膜の関与が強く, 正常の頂点時間をもつ健常部から生じる b 波が, 異常部から生じる頂点時間の延長した小さな b 波を隠蔽してしまうためであると考えられる.

b 波の頂点時間は, その刺激領域内で 2 つの異なる頂点時間を持つ反応の集積として表現される場合, 振幅の大きい方の頂点が b 波の頂点となる. そのため, 10°, 15°のスポット刺激では振幅の低下は認められたものの, 頂点時間に異常は検出されなかったものと考えられる. この特発性黄斑円孔を 1 つのモデルとして考案した頂点時間の解釈も, 今後スポットの大きさを変化させて黄斑部疾患の黄斑部局所 ERG を評価する場合に重要な知見となろう.

稿を終えるにあたり, 御指導, 御校閲を頂いた名古屋大学医学部眼科学教室粟屋 忍教授に深謝いたします. 本論文の要旨は第 95 回日本眼科学会総会(1991 年 5 月 16 日, 京都), 第 29 回国際臨床視覚電気生理学学会(1991 年 6 月 6 日, 英国 Oxford)で発表した. 本研究は文部省科学研究費一般研究 B(課

題番号 62480362), 同一般研究 B(課題番号 04454440)の補助により行われた。

文 献

- 1) 三宅養三: 黄斑部疾患の基礎と臨床, 黄斑部局所 ERG の研究. 日眼会誌 92: 1419—1449, 1988.
- 2) Miyake Y, Shiroyama N, Ota I, Horiguchi M: Oscillatory potentials in electroretinograms of the human macular region. Invest Ophthalmol Vis Sci 29: 1631—1635, 1988.
- 3) Miyake Y, Shiroyama N, Horiguchi M, Ota I: Asymmetry of focal ERG in human macular region. Invest Ophthalmol Vis Sci 30: 1743—1749, 1989.
- 4) Miyake Y: Macular oscillatory potentials in humans. Doc Ophthalmol 75: 111—124, 1990.
- 5) Miyake Y: Layer-by-layer analysis of macular diseases with objectively measured visual functions. Jpn J Ophthalmol 34: 225—238, 1990.
- 6) Gass JDM: Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. Arch Ophthalmol 106: 629—639, 1988.
- 7) Birch DG, Jost BF, Fish GE: The focal electroretinogram in fellow eyes of patients with idiopathic macular holes. Arch Ophthalmol 106: 1558—1563, 1988.
- 8) Wachtmeister L, Dowling JE: The oscillatory potentials of the mudpuppy retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 17: 1176—1188, 1978.
- 9) Yonemura D, Kawasaki K: Electro-physiological study on activities of neuronal and non-neuronal retinal elements in man with reference to its clinical application. Jpn Ophthalmol 22: 195—213, 1978.
- 10) Heynen N, Wachtmeister L, Van Norren D: Origin of the oscillatory potentials in the primate retina. Vision Res 10: 1365—1373, 1985.
- 11) Iuvone PM, Galli CL, Garrison-Gund CK: Light stimulates tyrosine hydroxylase activity and dopamine synthesis in retinal amacrine neurons. Science 202: 901—902, 1978.
- 12) Kramer SG: Dopamine: A retinal neurotransmitter. 1. Retinal uptake, storage, and light-stimulated release of H3-dopamine *in vivo*. Invest Ophthalmol 10: 438—452, 1971.
- 13) Mariani AP, Kolb H, Nelson R: Dopamine-containing amacrine cells of rhesus monkey retina parallel rods in spatial distribution. Brain Res 322: 1—7, 1984.
- 14) Berson EL, Gouras P, Hoff M: Temporal aspects of the electroretinogram. Arch Ophthalmol 81: 207—214, 1969.
- 15) Hirose T, Miyake Y: Pigmentary paravenous chorioretinal degeneration. Fundus appearance and retinal functions. Ann Ophthalmol 11: 709—718, 1979.
- 16) Miyake Y, Shiroyama N, Ota I, Horiguchi M: Local macular electroretinographic responses in idiopathic central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol 106: 546—550, 1988.