

糖尿病網膜症における汎網膜光凝固前後の網膜電図の変化

星野 育男

千葉大学医学部眼科学教室

要 約

前増殖型糖尿病網膜症で汎網膜光凝固治療の適応となった16例25眼について、光凝固前および光凝固終了後1, 3, 6か月に、視力, Goldmann 視野検査を行い、また、網膜電図(ERG)を測定した。ERGの記録方法は、角膜電極を使い、Ganzfeld 刺激装置を用いた。また、中性フィルターを挿入して光刺激強度を変化させ、最大2.0 Jで測定した。その結果、光凝固前に比べ、汎光凝固終了後1か月で視力の低下、Goldmann 視野検査でI/4 イソプター感度の低下、また、ERGではa波およびb波の頂点潜時の延長、振幅の減弱が、それぞれ有意にみられた。さらに、b波の振幅-光刺激強度関係にNaka-

Rushtonの関数式を応用すると、光凝固終了後1か月で網膜の感度低下が認められた。光凝固終了後3か月では、網膜感度は改善傾向がみられた。Naka-Rushton関数式が成立できる範囲でb波の最大振幅と感度パラメーターKとの2因子を検討することで、汎網膜光凝固後の網膜機能障害を量的に証明することができた。(日眼会誌99:925-931, 1995)

キーワード：網膜電図, Naka-Rushton 関数式, ガンツフェルト刺激, 糖尿病網膜症, 汎網膜光凝固

Electroretinogram before and after Panretinal Photocoagulation in Diabetic Retinopathy

Ikuo Hoshino

Department of Ophthalmology, Chiba University School of Medicine

Abstract

Visual acuity and visual fields with the Goldmann perimeter were measured, and electroretinograms (ERGs) were recorded in 25 eyes of 16 patients with pre-proliferative diabetic retinopathy who underwent panretinal photocoagulation (PRP) before PRP and one, three, and six months after PRP.

ERGs were recorded with the use of a corneal contact lens electrode. With Ganzfeld stimulation, stimulating flashes were given from the dimmest flash to the maximum 2.0 J white flash, using neutral density filters. Visual acuity was significantly decreased more than two lines and visual field defects by isopter I/4 were found one month after PRP. ERGs showed a significant prolongation of a- and b-wave peak latency and a significant reduction of wave amplitude in both waves. From the analysis of

the b-wave amplitude-stimulus intensity function, using the Naka-Rushton equation, the sensitivity parameter (K) was increased one month after PRP in comparison to before PRP. Namely, threshold sensitivity was attenuated. The sensitivity recovered three months after PRP. By examining two factors (i.e., the maximum amplitude of the b-wave and the sensitivity parameter (K)), within the range of the Naka-Rushton equation, this result showed that PRP reduced the sensitivity of the retina quantitatively. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:925-931, 1995)

Key words: Electroretinogram, Naka-Rushton equation, Ganzfeld stimulation, Diabetic retinopathy, Panretinal photocoagulation

別刷請求先：260 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 千葉大学医学部眼科学教室 星野 育男
(平成6年12月28日受付, 平成7年4月6日改訂受理)

Reprint requests to: Ikuo Hoshino, M.D. Department of Ophthalmology, Chiba University School of Medicine,
1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba-ken 260, Japan

(Received December 28, 1994 and accepted in revised form April 6, 1995)

I 緒 言

網膜光凝固は、糖尿病網膜症の増悪阻止を目的とした有効な治療法として広く普及している¹⁾。一方、その作用として網膜および脈絡膜に熱凝固を作り、組織の代謝のバランスにも変化を起し、本来の視機能に何らかの形で悪影響を及ぼすことも容易に推察される。本研究では、汎網膜光凝固施行前および光凝固終了後1, 3, 6か月に、自覚的検査として視力および視野検査を行い、また、他覚的検査として網膜電図 (electroretinogram, 以下 ERG) を測定し、網膜の機能的変化について経時的に検討した。ERG による評価は、従来各波の振幅、潜時の増減で論じられてきた^{2)~9)}が、Naka-Rushton¹⁰⁾の式を応用した解析例もいくつかみられる^{11)~16)}。本研究では a 波および b 波の振幅、頂点潜時に加えて、b 波振幅と光刺激強度との関係に Naka-Rushton の式を用い、網膜感度の変化についても検討を加えた。

II 実験方法

1. 対 象

対象は、前増殖型糖尿病網膜症のうち、汎網膜光凝固治療の適応となった16例25眼(男性11眼, 女性14眼)である。これらについて光凝固前と光凝固終了後1か月とに ERG を測定した。また、これらのうち18眼は3か月後に、17眼はさらに6か月後にもそれぞれ ERG を記録した。なお、全例とも光凝固術後、網膜症の増悪例はなかった。また、正常者21例21眼(男性11眼, 女性10眼)に対しても、対照群として ERG を記録した。年齢分布は正常者 59.9 ± 7.9 歳, 対象群 61.7 ± 7.7 歳(平均値 \pm 標準偏差)と、両群で有意差はない。また、光凝固はアルゴンレーザーで Goldmann 型三面鏡を用いて行い、凝固斑 $200 \sim 500 \mu\text{m}$, 凝固時間 $0.2 \sim 0.5$ 秒, 凝固出力 $150 \sim 300 \text{ mW}$, 凝固総数は平均 $1,341$ 発であった。なお、全例点眼麻酔(塩酸オキシプロカイン)のみで行った。

2. 視力について

5 m 用遠距離視力表を用いて矯正視力を測定した。視力の変化の判定基準は、視力表で2段階以上を有意とした。

3. 視野について

Goldmann 視野計で動的量的視野を計測した。指標 V/4e および I/4e で描かれたイソプターで緯度 $0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ, 180^\circ, 225^\circ, 270^\circ, 315^\circ$ の8点での、経線上の度数を合計した値をもって評価した。

4. ERG について

ERG の記録は Ganzfeld 刺激装置 (MODEL STC-1 ニデック社製) を用い、ミドリン P® で十分に散瞳し、30 分間暗順応後測定を開始した。関電極は, Burian-Allen 角膜電極を用い、また、不関電極および接地電極は耳朶に装着した。Naka-Rushton 公式を応用するにあたり、

正常例で予備実験をして最適の刺激強度範囲を検討した結果、用いた光刺激強度は、挿入中性フィルターなしの時、 2.0 J 白色閃光に設定した。この条件で、 $-6.0 \sim 0.0 \text{ log}$ まで 0.5 log 毎に中性フィルターを挿入し、光刺激強度を13段階に変化させた。導出した電位は前置増幅器 (VC-9 日本光電社製) で $1.5 \sim 300 \text{ Hz}$ の帯域で増幅した。なお、a 波および b 波の最大振幅の計測対象は、13 段階に変化させた波形のうちで振幅の最大のものとした。また頂点潜時の評価は、最大振幅の計測対象とした波形のものを用いた。

Naka-Rushton の式は下記の関数で示される。

$$V/V_{\text{max}} = I^n / (I^n + K^n)$$

V: 反応の大きさ (振幅), V_{max} : 最大反応量, K: 最大反応の半分量を発生する光刺激を規定するパラメーター, I: 光刺激強度, n: 反応系の形を決める定数

5. 光凝固された網膜面積と ERG の振幅の変化

本研究では、光凝固された面積は照射したレーザーの条件 (スポットサイズ, 凝固総数) から算出し、また、網膜の総面積は Taylor ら¹⁷⁾の報告から $1,100 \text{ mm}^2$ とした。

$$S = n \times \pi (R/2)^2$$

S: 凝固面積 (mm^2), n: 凝固総数, R: スポットサイズ (mm)

III 結 果

本研究では、データの正規分布が認められず、統計学的検定はノンパラメトリック検定を用いた。

1. 視力について

汎網膜光凝固前と術後1か月とを比較すると、2段階以上の改善1眼(4%), 2段階以上の悪化8眼(33%)であった(図1)。Wilcoxon 符号付順位和検定で、汎網膜光凝固により、術前に比べて術後1か月で有意に視力の低下を認めた ($p < 0.05$)。一方、光凝固終了後6か月まで経過を追った14眼についてみると、Spearman 順

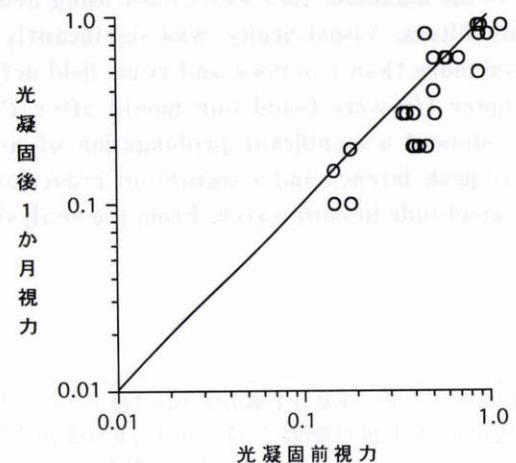


図1 汎網膜光凝固前後での視力の変化 (n=24)。術前より術後1か月で有意に低下した ($p < 0.05$)。

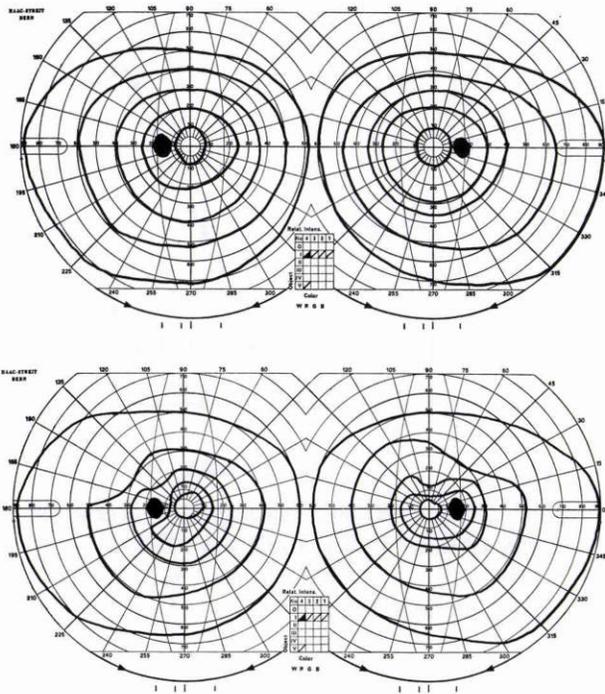


図2a 糖尿病網膜症患者(54歳女性)汎網膜光凝固前(上図)および終了後1か月(下図)でのGoldmann視野。

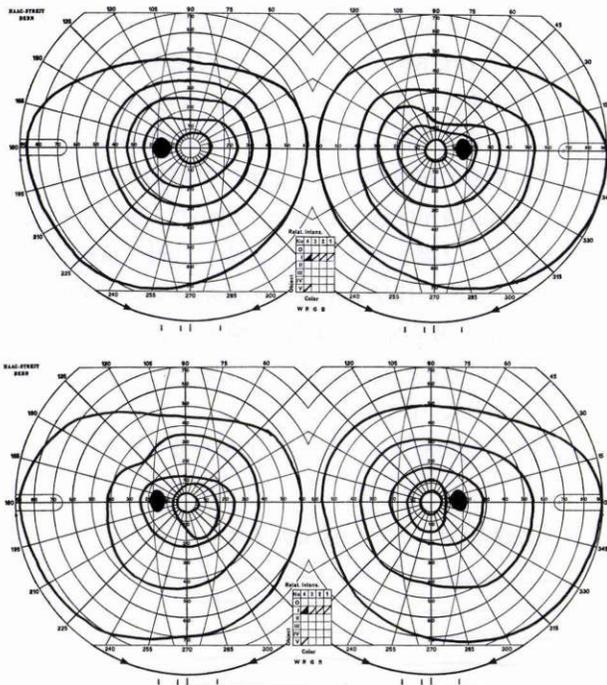


図2b 図2aの患者における汎網膜光凝固終了後3か月(上図)および終了後6か月(下図)でのGoldmann視野。

位相関係数の検定で、汎網膜光凝固後の期間と視力の変化とは相関関係が認められなかった。

2. 視野について

図2a, bの症例は54歳女性。右眼は1,252 発、左眼は1,034 発の汎網膜光凝固を施行されている。汎網膜光凝

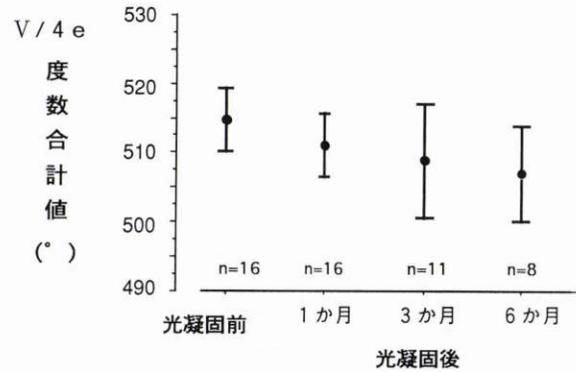


図3a V/4e イソプターの度数合計値における汎網膜光凝固前後の経時的変化 (n=16, 平均値±標準誤差)。

各群で有意差はない。

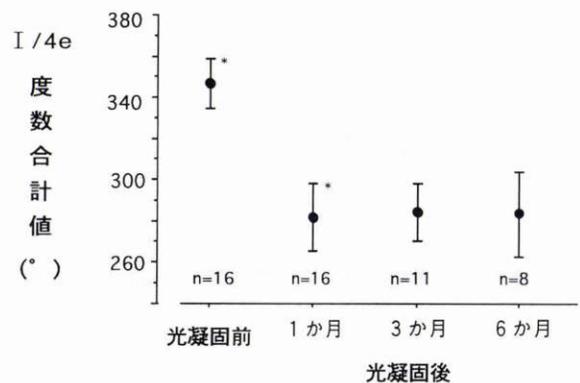


図3b I/4e イソプターの度数合計値における汎網膜光凝固前後の経時的変化 (n=16, 平均値±標準誤差)。

術前より術後1か月で有意に減少した (*: p<0.05)。

固前と術後1か月とを比較すると、V/4e イソプターでは差がみられないが、I/4e イソプターでは狭窄がみられた。術後3か月と6か月とを比較すると、両イソプターとも特に変化はなかった。他の症例も含めて検討すると、Wilcoxon 符号付順位和検定で、V/4e イソプターでは光凝固前後で有意差はないが(図3a)、I/4e イソプターでは、凝固後1か月でイソプターの狭窄傾向がみられた(凝固前 $347 \pm 13^\circ$ 、凝固後1か月 $282 \pm 15^\circ$ 、いずれも平均値±標準誤差, n=16, p<0.05)(図3b)。

3. ERG について

正常者で記録した ERG の波形の 1 例を示す(図4)。55歳女性で、波形は-4.5 log の光刺激強度から b 波が、また、-2.5 log から a 波が記録され始めた。光刺激強度の上昇に伴い両波の振幅は増大し、その頂点潜時は短縮した。正常者21眼における b 波振幅-光刺激強度曲線は Naka-Rushton の式があてはまる変化である(図5)。b 波閾値は、正常者で -4.5 log と極めて低い強度である。その波形は、b 波が飽和する約 4.0 log 単位にわたり、Naka-Rushton 公式に沿って log 刺激強度は線型に上昇し、杆体成分を記録していると考えられる。図5から、

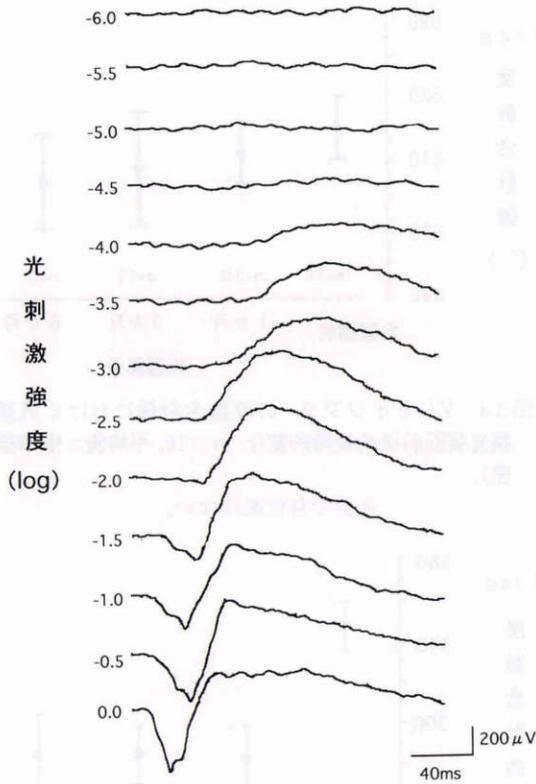


図4 正常者の網膜電図の波形 (55歳女性).

b波振幅がその最大値の1/2となる刺激強度logKを求めると-2.93であった。a波については-2.5 logの閾値を示し、最強刺激強度においてもまだその振幅は上昇傾向にあった。この結果から、a波およびb波の最大振幅と頂点潜時の評価は挿入中性フィルターなしのときの波形を用いた。正常例での結果を得た後、糖尿病網膜症に同様の手法を応用した。

汎網膜光凝固を行った1例の、光凝固前後の実際の波形を示す(図6)。症例は67歳男性。蛍光眼底造影で、血管床閉塞が広範囲に多発し、それに隣接する小血管群の透過性が異常に亢進しており、これに対して汎網膜光凝

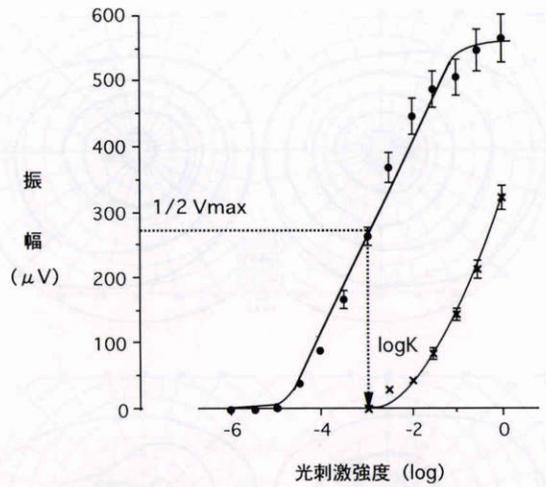


図5 正常者21眼におけるa波およびb波振幅—光刺激強度曲線 (n=21, 平均値±標準誤差).
 罰印: a波, 黒丸: b波, Vmax: 最大振幅, K: Naka-Rushton 関数式でのパラメーター

固2,357発を行った。b波閾値は、光凝固前で-4.0 log, 光凝固終了後1か月では-3.5 log, また、a波およびb波の最大振幅は光凝固前後で差が認められた。この例でb波振幅—光刺激強度曲線を計測した結果を示す(図7)。logKは光凝固前-2.20, 光凝固終了後1か月では-2.15とNaka-Rushtonの式における感度パラメーターK値の増大, すなわち感度の低下が認められた。

次に、正常者の群と糖尿病網膜症光凝固前の群とを比較した。両群の結果を表1に示す。2群の有意差の検出には、Mann-Whitney's U検定を用いた。糖尿病網膜症患者では、正常者と比較して、a波では最大振幅の減弱が、また、b波では頂点潜時の延長が有意に認められた(p<0.05)。b波振幅がその最大値の1/2となる刺激強度logKは正常者に比べ増大, すなわち、網膜感度の低下が認められた(p<0.05)。

汎網膜光凝固前後の経時的变化をみると、凝固前に比

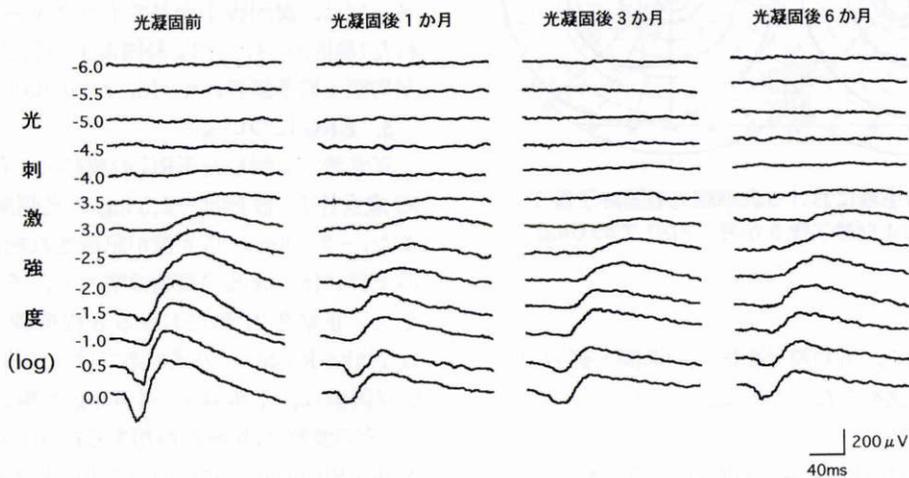


図6 糖尿病網膜症患者の汎網膜光凝固前後における網膜電図の波形 (67歳男性).

表1 正常者群と糖尿病網膜症光凝固前群との網膜電図の比較

	正常者 n=21	糖尿病網膜症光凝固前 n=25
a 波		
最大振幅 (μV)	317±20*	252±18*
頂点潜時 (ms)	19.9±0.9	20.5±0.7
b 波		
最大振幅 (μV)	586±28	514±30
頂点潜時 (ms)	53.0±0.9**	56.5±0.8**
logk	-2.93±0.05***	-2.63±0.05***

* : p<0.05, ** : p<0.05, *** : p<0.05, Mann-Whitney's U検定

べ、凝固後1か月ではa波については最大振幅の減弱(凝固前 252±18 μV, 凝固後1か月 171±10 μV, n=25, 平均値±標準誤差), また, 頂点潜時の延長が認められた。頂点潜時は光凝固終了後1か月から6か月にかけて, 回復していく傾向がみられた (n=25で凝固前 20.5±0.7 ms, n=25で凝固後1か月 22.7±0.8 ms, n=18で凝固後3か月 21.2±0.8 ms, n=17で凝固後6か月 19.9±0.4 ms, 平均値±標準誤差) (図8)。b波につい

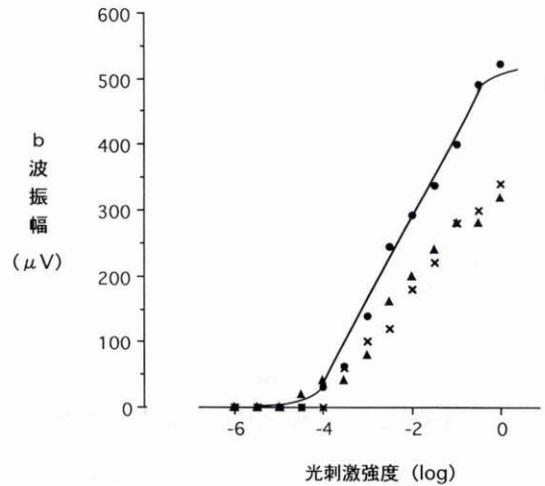


図7 図6におけるb波振幅-光刺激強度曲線。

黒丸: 光凝固前, 罫印: 光凝固終了後1か月, 黒三角: 光凝固終了後3か月

ても同様に光凝固終了後1か月で最大振幅の減弱(凝固前 514±30 μV, 凝固後1か月 290±17 μV, n=25, 平均値±標準誤差), 頂点潜時の延長(凝固前 56.5±0.8 ms,

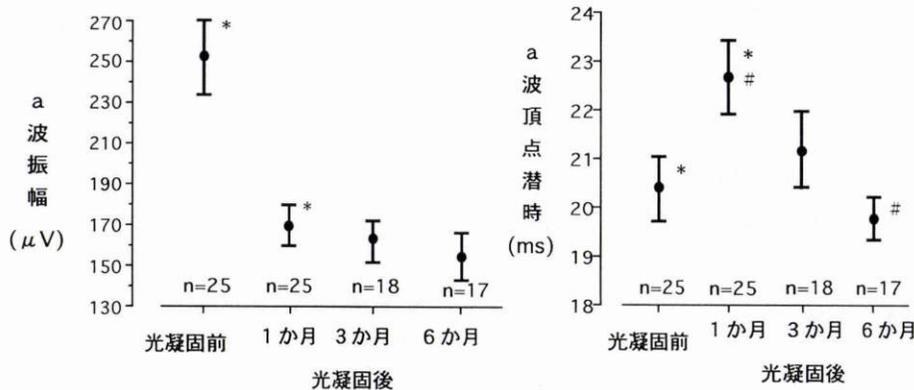


図8 汎網膜光凝固前後におけるa波の変化(平均値±標準誤差)。

光凝固終了後1か月で最大振幅の減弱, 頂点潜時の延長が有意に認められた (* : p<0.05)。光凝固終了後6か月では光凝固終了後1か月よりも頂点潜時が有意に短縮した (# : p<0.05)。

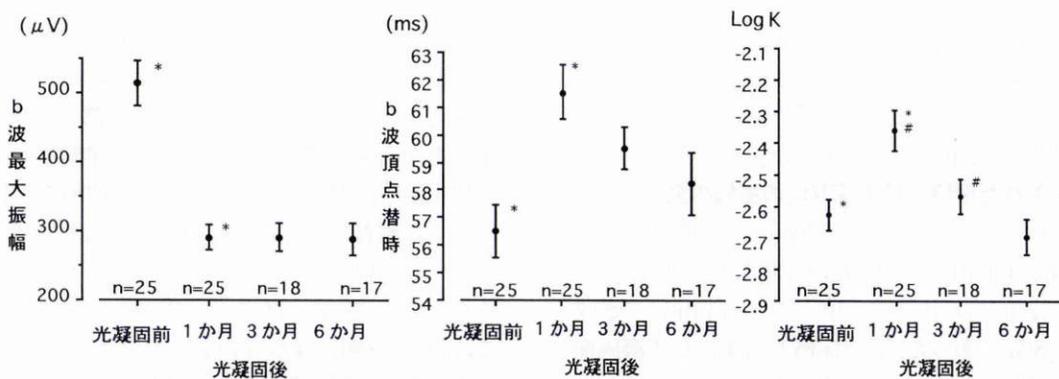


図9 汎網膜光凝固前後におけるb波の変化(平均値±標準誤差)。

光凝固終了後1か月で最大振幅の減弱, 頂点潜時の延長が有意に認められた (* : p<0.05)。logKの変化より, 光凝固終了後1か月で網膜感度の低下が (* : p<0.05), 3か月後ではその回復が有意にみられた (# : p<0.05)。

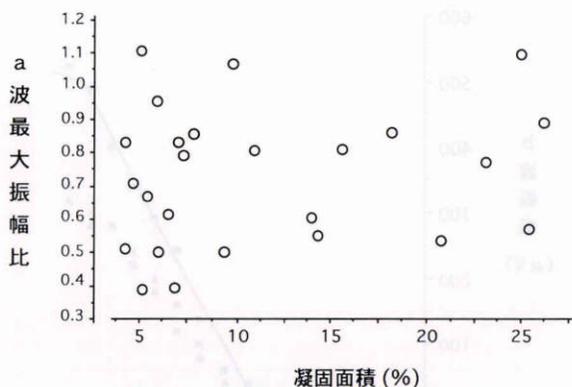


図10a 光凝固された網膜面積とa波最大振幅の変化。光凝固前の最大振幅(apre)と光凝固終了後1か月の最大振幅(a1Mo)とで、a波最大振幅比(a1Mo/apre)と光凝固面積(%)とに相関はみられなかった(n=25)。

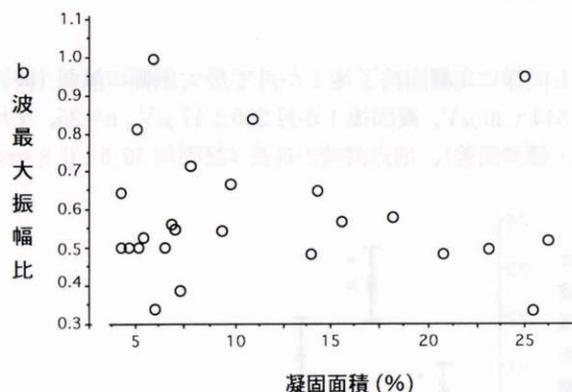


図10b 光凝固された網膜面積とb波最大振幅の変化。光凝固前の最大振幅(bpre)と光凝固終了後1か月の最大振幅(b1Mo)とで、b波最大振幅比(b1Mo/bpre)と光凝固面積(%)とに相関はみられなかった(n=25)。

凝固後1か月 61.6 ± 0.9 ms, $n=25$, 平均値 \pm 標準誤差)を認めた(図9)。さらに、K値の変化から、網膜感度は光凝固終了後1か月で低下し、また3か月後では回復していく傾向がみられた。6か月後には光凝固前と有意差がなかった($n=25$ で凝固前 -2.63 ± 0.05 , $n=25$ で凝固後1か月 -2.36 ± 0.06 , $n=18$ で凝固後3か月 -2.57 ± 0.06 , $n=17$ で凝固後6か月 -2.70 ± 0.05 , 平均値 \pm 標準誤差)(図9)。以上、いずれも有意差の検定は、Wilcoxon符号付順位和検定で $p < 0.05$ であった。

4. 光凝固された網膜面積とERGの振幅の変化

レーザーのスポットサイズが300 μ mで470発、400 μ mで622発、450 μ mで393発の照射が行われた例での凝固面積は、前述の計算式を用いると174 mm^2 で網膜総面積の15.8%であった。他の症例も同様にして凝固面積の網膜総面積に対する割合を求めた。また、a波およびb波について、光凝固前での最大振幅値をそれぞれapre, bpreとし、また同一症例の光凝固終了後1か月の最大振幅値をそれぞれa1Mo, b1Moとすると、25

眼でa波最大振幅比a1Mo/apre, およびb波最大振幅比b1Mo/bpreとも、光凝固された網膜面積(%)との間で相関はみられず、むしろ、破壊された網膜の割合より振幅の減弱率の方が大きい傾向がみられた(図10a, b)。

IV 考 按

糖尿病網膜症に対する網膜光凝固の影響に関する電気生理学的検討では、Lawwillら²⁾は、光凝固によりERGのa波およびb波振幅の減弱を、また、Frank³⁾も、振幅の減少や潜時の延長を報告している。今回の結果でも同様に光凝固前に比べ、光凝固後ではa波およびb波最大振幅の減弱、潜時の延長を有意に認めた。さらに、正常例で予備実験をして、b波振幅—光刺激強度曲線がNaka-Rushtonの式にあてはまる変化であることを確認し、網膜感度を量的に表現できることを示し得た。そこで、この手法を糖尿病網膜症へ応用することにより、糖尿病網膜症汎網膜光凝固後に網膜感度が低下したことも明らかとなった。これから、b波発生に関与する網膜内層にまで光凝固の侵襲が及んでいることが推察された。さらに、汎網膜光凝固後の経時的变化で、Naka-Rushtonの式におけるパラメーターK値の減少、すなわち、網膜感度の改善傾向がみられた。これは、光凝固による早期変化として、網膜が破壊され細胞数が減少したこと、また、網膜の浮腫性変化が生じたことにより網膜感度が低下したが、時間が経過するに従い異常な血管透過性亢進が改善し、網膜浮腫が軽減するといった治療効果が現れてきたことで、網膜感度が回復してきたものと思われる。こうしてb波の最大振幅と感度パラメーターKとの2因子を検討することで、量的に網膜光凝固後の網膜機能の変化を証明することができた。

今回、光凝固された網膜面積とERGの振幅の変化とに相関関係はみられなかった。これまでの報告でも、相関があるとする報告¹⁸⁾と、相関がみられなかったとする報告²⁵⁾¹⁹⁾²⁰⁾とがあり、結果はまちまちである。レーザー装置の設定条件(レーザーの強度、スポットサイズ、凝固時間)を一定にしても、実際に網膜に影響の及ぶ範囲は凝固部位に限らず、それに隣接する網膜内の組織代謝にも変化が起きて、破壊された網膜の割合より振幅の減弱率の方が大きい結果をもたらしたと推察される。

以上から、視力、視野による自覚的検査に比べ、ERGを用いた検査では、治療の範囲での光凝固でも網膜機能の低下していることがより鮮明となった。この結果をよく見定め、光凝固治療を行う場合、合併症を考慮した上で、決して過剰にならないよう十分注意すべきと考える。

本研究で、汎網膜を均一に刺激するGanzfeld刺激を用いて、Naka-Rushton公式が成立できる範囲で行ったERG検査は、杆体主体の視機能評価を可能にすることを臨床例で示すことができた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました、千葉大学医学部眼科学教室安達恵美子教授に深謝いたします。

文 献

- 1) **The Diabetic Retinopathy Study Research Group**: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: The second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology* 85: 82-106, 1978.
- 2) **Lawwill T, O'Connor PR**: ERG and EOG in diabetic pre and post photocoagulation. *Doc Ophthalmol Proc Ser 2*: 17-23, 1973.
- 3) **Frank RN**: Visual fields and electroretinography following extensive photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 93: 591-598, 1975.
- 4) **Schmöger E, Muller W, Haase E**: ERG in case of therapeutic light coagulation. *Doc Ophthalmol Proc Ser 10*: 329-332, 1976.
- 5) **Gjötterberg M, Blomdahl S**: Human electroretinogram after argon laser photocoagulation of different retinal areas. *Ophthalmic Res* 13: 42-49, 1981.
- 6) **Perlman I, Gdal-on M, Miller B, Zonis S**: Retinal function of the diabetic retina after argon laser photocoagulation assessed electroretinographically. *Br J Ophthalmol* 69: 240-246, 1985.
- 7) **Franchi A, Cordella M, Scoccianti L, Neri F, Magni R**: An electrophysiological study on panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 10: 64-67, 1987.
- 8) **Seiberth V, Alexandridis E, Feng W**: Function of the diabetic retina after panretinal argon laser coagulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 225: 385-390, 1987.
- 9) **Capoferri C, Bagini M, Chizzoli A, Pece A, Brancato R**: Electoretinographic findings in panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 228: 232-236, 1990.
- 10) **Naka KI, Rushton WAH**: S-potential from colour units in the retina of fish (Cyprinidae). *J Physiol* 185: 536-555, 1966.
- 11) **Arden GB, Carter RM, Hogg CR, Powell DJ, Ernst WJK, Clover GM, et al**: Rod and cone activity in patients with dominantly inherited retinitis pigmentosa: Comparison between psychophysical and electroretinographic measurements. *Br J Ophthalmol* 67: 405-418, 1983.
- 12) **Massof RW, Wu L, Finkelstein D, Perry C, Starr SJ, Johnson MA**: Properties of electroretinographic intensity-response functions in retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol* 57: 279-296, 1984.
- 13) **David GB, Wesley KH, Joseph MD, David TD, Eileen EB**: The relationship between rod perimetric thresholds and full-field rod ERGs in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 954-965, 1987.
- 14) **Johnson MA, Marcus S, Elman MJ, MacPhee TJ**: Neovascularization in central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 106: 348-352, 1988.
- 15) **Fulton AB, Hansen RM**: Scotopic stimulus/response relations of the B-wave of the electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 68: 293-304, 1988.
- 16) **Michael EB, Graham EQ, Sara SK, Janet CD, Alexander JB**: Electroretinogram parameters at presentation as predictors of rubeosis in central retinal vein occlusion patients. *Ophthalmology* 96: 1343-1352, 1989.
- 17) **Taylor A, Jennings A**: Calculation of total retinal area. *Br J Ophthalmol* 55: 262-265, 1971.
- 18) **Wepman B, Sokol S, Price J**: The effects of photocoagulation on the electroretinogram and dark adaptation in diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol Proc Ser 13*: 139-147, 1977.
- 19) **Ogden TE, Callahan F, Riekhof T**: The electroretinogram after peripheral retinal ablation in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 81: 397-402, 1976.
- 20) **François J, De Rouck A, Cambie E, Castanheira-Dinis A**: Electrophysiological studies before and after argon-laser photocoagulation in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 176: 133-144, 1978.