視覚情報の電気生理学的検査について

小口芳久 (慶応大)

Electrophysiological Examination of Vision

Yoshihisa OGUCHI

Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

本日、お話しするのは「視覚情報の電気生理学的検査について」という題をつけたのですが、むずかしく考えていただかなくて結構です。

網膜に光刺激が入り、視神経を通して外側膝状体、グラチオーレ視放線を通り、後頭葉のブロードマンの area17までの比較的長い経路(図1)を電気生理学的に検査する方法がないかと昔からいろいろな研究が行なわれているわけです。

網膜レベルは Electoretinogram と Electrooculogram です。EOG というのは2つの意味があると思いますけれど、網膜の色素上皮細胞層を調べるもの、それから眼球運動を調べるものとがあります。そういう意味で Retinal level では EOG, ERG があげられます。

この長い視神経から視覚中枢までを一種の誘発脳波といわれている VER, あるいは VECP, VEP といういろいろな呼び名がありますが、そうい

うもので調べようというわけであります。

以上、網膜レベルから視神経を経て視覚中枢までの電気生理学的検査は、① EOG (Electrooculogram), ② ERG (Electroretinogram), ③ VEPとなります。ERGには臨床的に使う非常に重要な成分があるわけですが、一般に外来で、診断、検査に非常に役立つのはERP以後の LRP, BP, OPの3つであります。

ちょっと聞きなれない言葉があると思いますけれども、この early receptor potential これは実は慶応に非常に深い関係がありまして、慶応の生理学教授の村上先生と Brown という方が発見した有名なものです。

LRP とは a 波のことです。BP とは bipolar cell layer potential ですが、これは b 波です。それから OP は oscillatory potential の略です。Oscillatory potential は金沢大の米村教授が日本語で律動様小波と命名した有名なものです。この a 波, b 波, OP 波の3つが日常外来で ERG をとる時に非常に重要視されるわけです。それから VEP ですが、これは Visual Evoked Potential の略です。ERG の学会では「VECP」を使おうという提案があります。

今日は時間の関係で EOG を略しますが、ERG からお話ししたいと思います。網膜が10層あるのは皆さんご存知と思いますが、一番脈絡膜に近い層、これが色素上皮細胞層で、この隣に視細胞層というのがあります(図2)。この色素上皮細胞層を調べるのが EOG であり、ERG でも c 波というのがあるわけですが、これは普通の記録方法、我々が外来で日常行なっているよ

図 1.

図 2.

うな ERG の方法ではちょっと無理なわけですが、c 波というの、やはり、網膜の色素上皮細胞層の検査に役立ちます。

ERP は視細胞層の外節が発生源と考えられているわけですが、普通の刺激では出てきません。非常に強い光刺激でないと出てきません。

次に、b 波ですが、b 波の origin は私達が学生の頃はあまりよくわからなかったのですが、最近、どこの部位から出るかということがわかってきたようです。どこから出るかと言いますと、この bipolar cell layer というところ、双極細胞層であります。双極細胞層にはどんな細胞があるかと言いますと、双極細胞、水平細胞、アマクライン細胞、それとミュラー細胞というのがあります。b 波というのはミュラー細胞から出ているといわれています。

最後に oscillatory potential ですが、普通は time constant を 0.3 にすると b 波の上に乗った形で出てきますが、time constant 0.003 にかえますと、このように b 波は小さくなり OP のみが強調されて記録できます。これの origin はまだ、いまのところよくわかっておりません。金沢大学の米村教授のところ、おそらくアマクライン細胞が、ある程度、関与しているのではないかと、いわれています。

さて、ERG は光刺激をした時の細胞の活動電位を調べるものですから、光刺激の装置、電極、増幅器の 3 つが必要です。

皆さんは日常の外来で ERG を、いつもおやりになっていると思いますが、慶応では、KO-WA の器械が使われています。これは最近でた改良型ですが、このように慶応では、すわってやっています。寝てやっても別に良いわけです。これは 2.5J、25J と両方の刺激が出来ます。とる

前に 15 分位、暗順応をしておいて、緑内障の attack などがおこるような場合は散瞳出来ませんが、それ以外には散瞳して行ないます。日常の外来では、ここの ORT にとってもらっているわけです。

再び、網膜の断面図をお見せするわけですが、ひとつ非常に重要なことがあります。網膜の内層と外層とでは、栄養されている血管系が異なることです。双極細胞層レベルよりも内側、すなわち硝子体側は網膜の中心動脈によって栄養されているわけです。すなわち retinal circulation です。こちらから外側、脈絡膜側は脈絡膜の血管によって栄養されています。網膜中心動脈というのは、一応、末端ではあまり吻合のない血管系ですから網膜中心動脈の根元のところで、何かひっかかってつまってしまいますと、網膜の内層は循環障害をおこしてまいります。この状態が網膜中心動脈硬塞または閉塞症という病気であります。その時の ERG はどうなるかと言いますと、ちょうどこの双極細胞層を栄養している血管がだめになってしまうわけですから、そこから出ている b 波と OP といわれる oscillatory potential がなくなってしまう。脈絡膜循環はよいので a 波は普通に出てきます。したがって a 波のみの形の ERG が記録されるわけで、これを negative type の ERG と呼んでおります。

次に oscillatory potential に異常をきたす疾患を挙げてみますと、一番有名なのは糖尿病性網膜症です。Retinopathia diabetica の場合、oscillatory potential に非常に異常がでます。これも金沢大学の研究ですが、DM のスクリーニングに ERG を使おうという試みもあります。金沢大学のところでは、ERG をとりまして、oscillatory potential を潜時と振幅を自動的に一種のコンピューターにかけて使い、デジタル表示し、すぐその場で判定できるような器械をつくっております。

その他に、OP の異常をきたす疾患として原田氏病、サルコイドーシスなどのブドウ膜炎やベーチェット氏病もそうです。それから今、挙げました網膜中心動脈閉塞症も OP に異常がまいります。

夜盲症の補助診断として ERG は非常に重要であります。網膜色素変性症は皆さんご存知のように、遺伝的な病気で、常染色体優性遺伝と常染色体劣性遺伝、伴性劣性遺伝、の3つがありますが、優性遺伝の場合は予後が良いといわれています。伴性劣性遺伝の場合は最も悪く、常染色体劣性遺伝の場合には、予後は良いものから悪いものまであるようです。網膜色素変性症に似た眼底をみた場合に続発性にこういう網膜色素変性症に似た眼底を示すことがあります。その場合、鑑別診断として ERG はかなり重要になってきます。

網膜色素変性症の患者さんの ERG は、extinguish type であります。すなわち no response である、というわけです。

さて、次に述べる小口病は停滞性の夜盲症で、進行しません。ですから視力などは死ぬまで良いわけです。それから最近、定量視野、ゴールドマン定量視野で昔は視野が正常といわれてきましたが、定量視野計でよく検査しますと必ずしも正常ではありません。それから暗順応が悪いのですが、比較的長い時間暗順応をしてゆきますと、3時間位で回復してくるという特徴があります。それから先程、深井先生の方から話がありましたけど、暗い部屋に入れておきますと3〜4時間位後になりますと眼底の色が正常の色に変わります。これを水尾・中村現象と呼びます。この病気の ERG をとりますと、ERG も非常に特徴的な ERG がとれます。一見、網膜中心動脈閉塞症の ERG に似た ERG ですが、違う点は oscillatory potential があります。こういうふうに a 波は normal ですが、b 波は欠如して oscillatory potential は出てくる。こういう波が出てきます。これを非常に長時間暗順応させて ERG をとりますと、ERG は正常になります。

全色盲の ERG をとりますと、oscillatory potential が欠如して a 波が小さい ERG がとれます。この ERG を考えてみますと、これは錐体系の異常ですから主に、この ERG は桿体系の反応であります。

我々は日常外来で ERG をとっていますけれども、あれは錐体系の反応と桿体系の反応をミ

ックスしてとっているわけです。できれば、白内障の術前の検査としては桿体系の反応はそれほど必要でなく、錐体系の反応を知りたいところです。

その錐体系の反応、桿体系の反応とを分けて記録できれば、こんなすばらしいことはないです。そういう観点からいろいろな研究が昔からなされてきています。赤の刺激を使って記録した ERG、x 波、BP 波、photopic b 波などがあります。

ところが最近といっても20年位前から、average computer (平均加算器) が眼科の検査法に導入され、そのおかげで非常に小さい potential でも noise level からうまく本当の反応をひろうことができるようになりました。それで錐体系の反応と桿体系の反応とをわけて記録できるわけです。これからお話しますのは、そういう錐体系の反応、桿体系の反応をわけた ERG について説明します。

Rod の機能を表す ERG を scotopic ERG, cone の機能を表す ERG を photopic ERG と呼びますが、両 ERG ともに平均加算器を用いて記録することが可能です。Scotopic ERG は cone が反応しない程度の弱い光を用いますが、私共の教室では、青色フィルターに ND = 1 のフィルターをかけて、0.3 Joule の刺激条件で実施しております。得られる反応は図3に示すように、なだらかな陽性波である scotopic b 波が得られます。次に photopic ERG では rod が飽和してしまう位の明順応下で赤色刺激をして得られますが、得られる反応は図3に示すように、a 波に続く比較的とがった陽性波である photopic b 波が得られます。

このように scotopic ERG と photopic ERG

図 3.

図 2.

うな ERG の方法ではちょっと無理なわけですが、c 波というの、やはり、網膜の色素上皮細胞層の検査に役立ちます。

ERP は視細胞層の外節が発生源と考えられているわけですが、普通の刺激では出てきません。非常に強い光刺激でないと出てきません。

次に、b 波ですが、b 波の origin は私達が学生の頃はあまりよくわからなかったのですが、最近、どここの部位から出るかということがわかってきたようです。どこから出るかと言いますと、この bipolar cell layer というところ、双極細胞層であります。双極細胞層にはどんな細胞があるかと言いますと、双極細胞、水平細胞、アマクライン細胞、それとミュラー細胞というのがあります。b 波というのはミュラー細胞から出ているといわれています。

最後に oscillatory potential ですが、普通は time constant を 0.3 にすると b 波の上に乗った形で出てきますが、time constant 0.003 にかえますと、このように b 波は小さくなり OP のみが強調されて記録できます。これの origin はまだ、いまのところよくわかっておりません。金沢大学の米村教授のところ、おそらくアマクライン細胞が、ある程度、関与しているのではないかと、いわれています。

さて、ERG は光刺激をした時の細胞の活動電位を調べるものですから、光刺激の装置、電極、増幅器の 3 つが必要です。

皆さんは日常の外来で ERG を、いつもおやりになっていると思いますが、慶応では、KO-WA の器械が使われています。これは最近でた改良型ですが、このように慶応では、すわってやっています。寝てやっても別に良いわけです。これは 2.5J、25J と両方の刺激が出来ます。とる

前に 15 分位、暗順応をしておいて、緑内障の attack などが起こるような場合は散瞳出来ませんが、それ以外には散瞳して行ないます。日常の外来では、ここの ORT にとってもらっているわけです。

再び、網膜の断面図をお見せするわけですが、ひとつ非常に重要なことがあります。網膜の内層と外層とでは、栄養されている血管系が異なることです。双極細胞層レベルよりも内側、すなわち硝子体側は網膜の中心動脈によって栄養されているわけです。すなわち retinal circulation です。こちらから外側、脈絡膜側は脈絡膜の血管によって栄養されています。網膜中心動脈というのは、一応、末端ではあまり吻合のない血管系ですから網膜中心動脈の根元のところで、何かひっかかってつまってしまいますと、網膜の内層は循環障害をおこしてまいります。この状態が網膜中心動脈硬塞または閉塞症という病気であります。その時の ERG はどうなるかと言いますと、ちょうどこの双極細胞層を栄養している血管がだめになってしまうわけですから、そこから出ている b 波と OP といわれる oscillatory potential がなくなってしまう。脈絡膜循環はよいので a 波は普通に出てきます。したがって a 波のみの形の ERG が記録されるわけで、これを negative type の ERG と呼んでおります。

次に oscillatory potential に異常をきたす疾患を挙げてみますと、一番有名なのは糖尿病性網膜症です。Retinopathia diabetica の場合、oscillatory potential に非常に異常がでます。これも金沢大学の研究ですが、DM のスクリーニングに ERG を使おうという試みもあります。金沢大学のところでは、ERG をとりまして、oscillatory potential を潜時と振幅を自動的に一種のコンピューターにかけて使い、デジタル表示し、すぐその場で判定できるような器械をつくっております。

その他に、OP の異常をきたす疾患として原田氏病、サルコイドーシスなどのブドウ膜炎やベーチェット氏病もそうです。それから今、挙げました網膜中心動脈閉塞症も OP に異常がまいります。

夜盲症の補助診断として ERG は非常に重要であります。網膜色素変性症は皆さんご存知のように、遺伝的な病気で、常染色体優性遺伝と常染色体劣性遺伝、伴性劣性遺伝、の3つがありますが、優性遺伝の場合は予後が良いといわれています。伴性劣性遺伝の場合は最も悪く、常染色体劣性遺伝の場合には、予後は良いものから悪いものまであるようです。網膜色素変性症に似た眼底をみた場合に続発性にこういう網膜色素変性症に似た眼底を示すことがあります。その場合、鑑別診断として ERG はかなり重要になってきます。

網膜色素変性症の患者さんの ERG は、extinguish type であります。すなわち no response である、というわけです。

さて、次に述べる小口病は停滞性の夜盲症で、進行しません。ですから視力などは死ぬまで良いわけです。それから最近、定量視野、ゴールドマン定量視野で昔は視野が正常といわれてきましたが、定量視野計でよく検査しますと必ずしも正常ではありません。それから暗順応が悪いのですけれども、比較的長い時間暗順応をしてゆきますと、3時間位で回復してくるという特徴があります。それから先程、深井先生の方から話がありましたけど、暗い部屋に入れますと3〜4時間位後になりますと眼底の色が正常の色に変わります。これを水尾・中村現象と呼びます。この病気の ERG をとりますと、ERG も非常に特徴的な ERG がとれます。一見、網膜中心動脈閉塞症の ERG に似た ERG ですが、違う点は oscillatory potential があります。こういうふうに a 波は normal ですが、b 波は欠如して oscillatory potential は出てくる。こういう波が出てきます。これを非常に長時間暗順応させて ERG をとりますと、ERG は正常になります。

全色盲の ERG をとりますと、oscillatory potential が欠如して a 波が小さい ERG がとれます。この ERG を考えてみますと、これは錐体系の異常ですから主に、この ERG は桿体系の反応であります。

我々は日常外来で ERG をとっていますけれども、あれは錐体系の反応と桿体系の反応をミ

ックスしてとっているわけです。できれば、白内障の術前の検査としては桿体系の反応はそれほど必要でなく、錐体系の反応を知りたいところです。

その錐体系の反応、桿体系の反応とを分けて記録できれば、こんなすばらしいことはないです。そういう観点からいろいろな研究が昔からなされてきています。赤の刺激を使って記録した ERG、x 波、BP 波、photopic b 波などがあります。

ところが最近といっても20年位前から、average computer (平均加算器) が眼科の検査法に導入され、そのおかげで非常に小さい potential でも noise level からうまく本当の反応をひろうことができるようになりました。それで錐体系の反応と桿体系の反応とをわけて記録できるわけです。これからお話しますのは、そういう錐体系の反応、桿体系の反応をわけた ERG について説明します。

Rod の機能を表す ERG を scotopic ERG、cone の機能を表す ERG を photopic ERG と呼びますが、両 ERG ともに平均加算器を用いて記録することが可能です。Scotopic ERG は cone が反応しない程度の弱い光を用いますが、私共の教室では、青色フィルターに ND = 1 のフィルターをかけて、0.3 Joule の刺激条件で実施しております。得られる反応は図3に示すように、なだらかな陽性波である scotopic b 波が得られます。次に photopic ERG では rod が飽和してしまう位の明順応下で赤色刺激をして得られますが、得られる反応は図3に示すように、a 波に続く比較的とがった陽性波である photopic b 波が得られます。

このように scotopic ERG と photopic ERG

図 3.

と分けて記録できるようになったのは平均加算器が導入されたおかげであり、眼科臨床面で、rodの反応とconeの反応を分けて検査できるという非常に重要な意味をもつものと考えられます。白内障の術前、角膜移植、硝子体手術の術前検査としては錐体の反応である photopic ERG が重要となりますし、錐体機能の悪い全色盲、錐体機能不全症などにも photopic ERG は必須の検査となります。一方、夜盲症などの rod に異常の認められる疾患は scotopic ERG 検査が非常に意義があると考えられます。

ERG の話の最後に局所 ERG の話を少しいたします。Scotopic condition で局所の網膜に光刺激をいたしますと、response がとれる位の光の強さでは光が散乱してしまって他の網膜をも刺激してしまいますので、photopic condition にて行なうことが多いようです。すなわち、全視野を青の明順応下におき、局所刺激は赤のフィルターをかけ、網膜の局所を刺激します。得られる反応は非常に小さいので、やはり平均加算器を使用しなくてはなりません。得られる反応は錐体の分布している密度にしたがって大きさが異なりますが、中心窩を刺激した局所 ERG が振幅は最大となるのは容易に理解できると思います。

この局所 ERG を利用して網膜レベルでの視野を測定しようという試みがロッテルダム大学眼科のHenkes教授のところで行なわれており、Electro retino topography と呼ばれております。平均加算器を使用すると1径線を測定するのに10~15分かかってしまいますので、時間を節約するために lock-in-amplifier が導入されております。ただ、Electro retino topography の欠点は視神経レベルの障害は発見出来ないことであり、将来 VEP によってこのような他覚的視野検査法が行なわれることが期待されるのであります。

話が VEP になりましたので、VEP の話をいたします。VEP というのは視神経から視覚中枢までの機能を検査する方法と考えてよいと思います。最近では、視覚連合野など VEP で解析しようという試みがなされて、神戸大の丸尾先生などが非常に積極的に研究をなさっております。

我々も臨床的に最近 VEP をいろいろ使用しております、それのお話をちょっとしたいと思います。

電極のつけ方ですが、いろいろなつけ方があると思いますが、慶応でやっているのは、twenty 方式の変法で Inion から 5%, 15%, 25%, 35% の位置を主として単極誘導にて記録しております。

VEP の刺激法はいろいろなものがありますが、ひとつは昔からやっているクラシックなもので、キセノンの光刺激を使います。それから、最近 pattern の刺激を使用します。Pattern 刺激には pattern reversal あるいは appearance disappearance があります。それから、上野山先生が発表されている自然視覚刺激、あるいは三重医大の動的視標など、いろいろあります。慶応ではフラッシュ刺激と pattern reversal 刺激を主として行なっておりますので、それについて話をすすめます。

フラッシュ刺激では明順応下で赤色刺激を行ない、片眼ずつ記録しております。刺激強度を 0.3Joule と 2.0Joule とし、0.3Joule では ND フィルターをかけ $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{1000}$ に刺激強度を落とした5段階にて行ない、加算回数は64~128回です。得られた VEP は 80msec 前後の negative wave と 100msec 前後の positive peak は必ず得られますので、これに注目して latency time と amplitude を測定し、刺激強度と amplitude, latency の関係をグラフにいたします。

例えば、急性期球後視神経炎の患者を例にとりますと、図4のように右眼は正常ですが、左

図 4. Flash VEP (Acute Stage)

眼では反応が全く得られません。回復期(図5)になりますと、振幅と潜時は回復の傾向にあります。この関係は luminance amplitude curve, luminance latency curve などを見れば、もっと明瞭にわかります。

次に pattern reversal 刺激ですが、慶応眼科学教室では sin 波様刺激と矩形波様刺激の2種類を行っておりますが、球後視神経炎の患者では急性期では反応が悪く、回復期では反応の回復の傾向が認められます。しかし、回復期ではフラッシュ、パターン刺激ともに、なかなか VEP は正常化しないのが特徴です。

この視神経炎と鑑別しなければならないのが眼心身症による視力障害ですが、フラッシュ刺激では眼心身症の場合の反応は良好な反応が得られます。パターン刺激では眼心身症の場合には屈折検査を充分に行なったのちに記録するわけですが、患者がパターンを見ていない場合には VEP は低い振幅となりますが、latency は正常です。

その他、VEP による検査方法として白内障、角膜移植前の視神経機能の検査法として意義がありますし、また、皆様ご存知の stimulus deprivation amblyopia では異常が認められます。

さて、私共の教室では植村教授が小児眼科学を専門としておられる関係で、乳幼児の視覚障害児が多く外来を訪れます。これらの患児のうち、ERG, VEP などの電気生理学的検査が診断、予後判定に必要な場合が多く眼科の電気生理学的検査はいつも予約で一杯というのが現状です。

図 5. Flash VEP (Recovery Stage)

10年前までは、子供の ERG は全身麻酔下で行なっておりましたが、最近では平均加算器により、皮膚電極による ERG 記録が可能となり、VEP も合わせて行なうことができるようになりました。検査には電極装着という問題もあり、種々と困難な面もありますが、気長に必ず検査を受けさせるのだという確固たる信念をもって行なうことが必要と考えます。それには、家人の協力も必要ですが、子供の取り扱い方になる必要と検査手技を熟知して手早く行なう技術も必要です。

また、検査の意義も充分に理解しておかねばなりません。短い時間で何の検査が最も重要であるかを検者は判断しなければなりません。このような意味から、乳幼児の電気生理学的検査には、ここにお集りの ORT の皆様が最適ではないかと考えるのであります。

本日は視覚情報の電気生理学的検査法についてお話いたしました。この講演を機会に、従来、比較的とりつきにくかった電気生理学的検査に数多くの ORT の諸氏が興味をもたれ、すすんでこの検査にとりくまれるならば、この上ない喜びであります。

最後に、本会において発表の機会を与えて下さいました本会会長、最上斉子氏と座長の深井小久子氏と会員の皆様に厚く御礼を申し上げます。

質問

(日大板橋) 沼尻久子

他覚的に眼科的異常が認められず視力障害を訴えている症例に対して、VEP を測定した所、波形が正常な形を表わさず、確定的にヒステリーと診断できませんでした。周囲からかなり注意して刺激を受けるのを確認しているつもりでしたが、その際、考えられる注意点をご教示願います。

答弁 パターン刺激においては屈折矯正を正確に行なう必要があるため、検査前の屈折検査を行なうことが必要と思われる。

VEP が出ぬ場合に、電極の位置をつけかえて行なうか、または出来れば4カ所位の異なった位置より誘導して試みるが必要と考えます。

質問

(札幌市立病院) 福田雅子

1. 網膜色素変性症の場合、わずかに残っている反応を取り出すために平均加算を行なう場合は、明順応して

しまうことになり結果としては photopic ERG を検出してしまうことになるのでしょうか。

2. 網膜色素変性症の眼底部の、変性部分と正常部分とでは局所 ERG の所見が異なるのでしょうか。

答弁 1. Scotopic ERG の場合には、刺激頻度の間隔を出来るだけ長くするように努める。たしかに連続

刺激をすると暗順応がやぶれる可能性はある。

2. 網膜色素変性症の病変部分と正常部分の局所 ERG をとるのは、Scotopic ERG では技術的にむずかしい。散乱光が問題となる。Photopic ERG による local ERG ではとれぬことはないと考えるが、周辺部では cone density が低いので、ERG そのものが小さくこれもあまり意味のある検査とは考えにくい。