

# ヒト網膜電図における暗所閾値電位の新しい記録方法の開発

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/4553">http://hdl.handle.net/2297/4553</a>

## ヒト網膜電図における暗所閾値電位の新しい記録方法の開発

金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻光情報伝達学  
(旧講座名：眼科学)  
(主任：河崎一夫教授)

田 川 考 作

暗所閾値電位 (scotopic threshold response, STR) は杆体系応答の他覚的指標であり、暗所視機能障害を有する疾患の病態解明に有用である。しかしSTRの記録前に長時間の十分な暗順応を要するため、特にヒトでのSTRの記録は困難であった。ヒトにおいて明順応後の暗順応経過中の比較的早期に陰性波が観察され、この陰性波はSTRに酷似している。この陰性波がSTRであれば、短時間でSTRの記録が可能となる。そこでヒトにおいてこの陰性波がSTRであるか否かを検討した。60分間の暗順応後では、 $-5.8 \log$  の刺激光強度でSTRが出現し、 $-4.1 \log$  で暗所視系 b (bs) 波が出現した。5分間の明順応後に暗順応を開始し、一定の刺激光強度 ( $-3.9 \log$ ) でERGを記録した。暗順応開始後10分程で陰性波が出現し始め、この陰性波はSTRに酷似していた。次に5分間の明順応を行い、暗順応開始10分後から刺激光強度を変化させて記録すると、 $-4.4 \log$  で陰性波が出現し、 $-3.4 \log$  でbs波が現れ、この陰性波はSTRに酷似していた。この陰性波が杆体系応答か否かを次のように検討した。十分な暗順応後に青色および赤色刺激光によるSTRを記録した。同様に青色および赤色刺激光を用いて、明順応後の暗順応経過中に陰性波を記録した。こうして得られたSTRの青色および赤色刺激光に対する閾値の対数の差と明順応後の暗順応経過中に記録される陰性波の青色および赤色刺激光に対する閾値の対数の差は近似していた。STRは杆体系応答であるので、明順応後の暗順応経過中に記録される陰性波も杆体系応答である。従って、ヒトにおいて明順応後の暗順応経過中の比較的早期に記録される陰性波はSTRであることが判明した。

**Key words** electroretinogram, scotopic threshold response, light adaptation

網膜内の視覚情報伝達障害に関する診断および病態生理の解明の目的で行う眼科検査の中で、網膜電図 (electroretinogram, ERG) の占める位置は大きい。ERGの諸成分の網膜内発生部位がかなり解明されているので、病眼において網膜内のどの部位に障害が存在するかをERGによってある程度定量的に評価できる。

ERGの要素電位の一つとして暗所閾値電位 (scotopic threshold response, STR) が確認されたのは最近で、その歴史は比較的浅い<sup>1)</sup>。STRは自覚的光覚閾値に近い極めて弱い網膜全面刺激光にて惹起される緩やかな角膜側陰性電位で、杆体系網膜内層由来のERG成分である<sup>2)</sup>。従来から杆体系応答の指標として暗所視系b波 (scotopic b波, bs波) が用いられてきた。しかしSTRの閾値はbs波の閾値以下の暗順応絶対閾値に近く、bs波を惹起できない程度の極めて弱い刺激光でSTRが惹起されることから、STRはbs波よりも純粋な杆体系応答の指標といえる。

STRは古くに既に記録されていたが、a波と誤認されていた<sup>3)</sup>。すなわち、Finkelsteinら<sup>3)</sup>は十分に暗順応された状態のヒトで全視野刺激光照射によるERGを検討し、b波の閾値以下のごく弱い刺激光で長い潜時の角膜側陰性の振れを観察し、これをa波とみなした。当時、角膜側陰性電位であるa波が視細胞

電位の起始部であることが既に判明していた<sup>4)</sup>ので、b波よりさらに低い閾値をもつこの陰性電位もまた視細胞電位であろうと誤って解釈されていた<sup>3)</sup>。またSTRの振幅が極めて小さいので、STRの記録を安定して行うことが当時の技術では容易でなかった。これに対処すべく、STRの記録方法は近年ではかなり改良され、かなり安定したSTRの記録が可能となった<sup>1)5)</sup>。その結果、STRの発生源、発生機序および特性が研究された<sup>2)6)~19)</sup>。また眼科臨床にも応用され、ERGにおける杆体系機能の指標として暗所視機能障害を有する疾患の病態解明に利用されてきた<sup>20)~25)</sup>。このようにSTRは先達によりその基礎的および臨床的研究がなされてきた。しかしSTRの記録前に長時間の十分な暗順応を要することが、特にヒトでSTRを記録する場合に被験者に多大な精神的および身体的負担を強いていた。そのためSTRの臨床応用は困難とされていた。

ネコで明順応後の暗順応経過中の比較的早期に陰性波が観察され、この陰性波がSTRであることを当教室の北が証明した<sup>26)</sup>。ヒトにおいても明順応後の暗順応経過中に陰性波が観察され、これがSTRであることが証明されれば、STRの記録前の十分な暗順応を施行せず短時間でヒトのSTRの記録が可能となり、STRの臨床応用がはるかに容易になる。そこで本研究においては、ヒトにおいて明順応後の暗順応経過中の比較的早期に観察

平成13年11月7日受付, 平成13年12月13日受理

Abbreviations : bs, scotopic b; ERG, electroretinogram; STR, scotopic threshold response

される陰性波がSTRであるか否かを検討した。

### 対象および方法

#### I. ERGの記録方法

##### 1. 刺激装置

刺激装置は全視野刺激用の積分球、刺激光用および背景光用の2つのランプハウスおよび遠隔制御装置より成る。積分球は直径600mmで、内面には拡散性白色塗装が施され、直径200mmの観察窓を有し、被験者の顔を観察窓の下端の顎台に置いた状態で全視野刺激が得られた。刺激光用ランプハウスはコールドミラー付300Wハロゲンランプ (Quartzline® lamp, General Electric, Cleveland, USA) を内蔵している。0から2.7 logまでの9ステップ (0, 0.3, 0.7, 1.0, 1.3, 1.7, 2.0, 2.3, 2.7 log) の中性フィルターの交換および電磁シャッターの開閉を明室に置いた制御装置によって遠隔操作で行った。追加用中性フィルター挿入孔に2.0または5.0 logの中性フィルターを追加することによって、 $-7.7$  logから $0$  logまでの強度の刺激光を得た。背景光用のランプハウスを用いて $-8.0$  logから $0$  logの範囲の強度の全視野背景光を得た。

##### 2. 記録装置

加算装置は16ビットマイクロコンピュータPC-9801RX (日本電気, 東京), アナログ/デジタル (A/D) 変換器, カラーディスプレイモニターN5913L (日本電気) およびX-YプロッタMP3300 (Graphtec, 東京) より成る。ERG波形およびそれを同期加算するためのトリガ信号を16チャンネルA/D変換器の第1および第2チャンネルにそれぞれ入力した。この際A/D変換器の入力範囲 $\pm 5V$ を有効に利用するために、デジタルI/Oを通してコンピュータPC-9801RX (日本電気) から利得を制御できるプログラマブル増幅器MES-3102 (日本光電, 東京) を用いて、ERG信号の最大振幅レベルを $\pm 5V$ 近くまで時定数2秒で増幅した。A/D変換器で12ビット、すなわち0から4095の数値となったERG波形データはコンピュータPC-9801RX (日本電気) に読み込まれ、トリガ信号が検出されるとERG波形の採取が開始され、記憶された。トリガ信号の検出には、まずトリガ信号の振幅を採取間隔約50マイクロ秒で連続して読み込んでおき、現在採取している値と一つ前の値との差、すなわち振幅の変化があらかじめ設定した値を超えた時に初めてトリガ信号が到来したと設定した。このようにして、1回の光刺激に対するERG波形がコンピュータに記録された。同期加算によって、雑音除去の効果を向上させるためにソフトウェアにアーティファクト除去処理をさせた。これには時間軸上の任意の区間に任意のウィンドウをあらかじめ設定し、ERG波形が設定した一定の値の範囲内に入らない時には、アーティファクトと判断し、そのデータを棄却した。その後、次の光刺激に対するERG波形を同様に採取し、アーティファクトでない判定されれば順次同期加算した。ウィンドウは2区間に別々に設定可能となるようにプログラムされたので、ERGのような複合波形の処理に適している。この処理によって、不用意な眼球運動や隣目の影響を除去することができた。アーティファクト除去と加算処理に約0.1秒を要するので、加算の時間間隔は例えばデータの長さが0.5秒の時では約0.6秒を要した。所定の同期加算を終えたERG波形はカラーディスプレイモニターN5913L (日本電気) に表示され、X-YプロッタMP3300 (Graphtec) によって印刷された。ERGデータはコメントを付けてフロッピーディスク

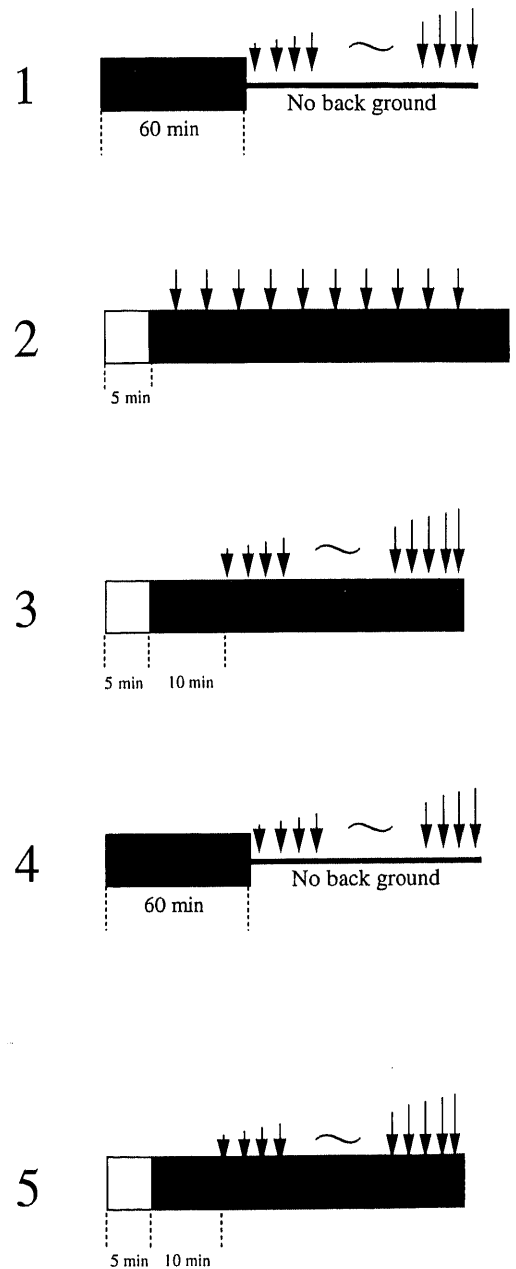


Fig. 1. Schematic illustration of adapting and stimulating protocols of the experiments 1 to 5. □, light adaptation ( $560 \text{ cd/m}^2$  for 5 min); ■, dark adaptation. Arrow indicates stimulus. (1) Protocol of the experiment 1. Dark adaptation for 60 min was followed by stimuli of increasing intensity repeated every 2 to 5 min. (2) Protocol of the experiment 2. Light adaptation by  $560 \text{ cd/m}^2$  for 5 min was followed by stimuli of constant intensity ( $-3.9 \text{ log}$ ) repeated every 2 to 5 min. (3) Protocol of the experiment 3. Ten min after the end of light adaptation by  $560 \text{ cd/m}^2$  for 5 min, stimuli of increasing intensity were started. The stimuli were repeated every 2 min. (4) Protocol of the experiment 4. Dark adaptation for 60 min was followed by blue or red stimuli of increasing intensity repeated every 2 to 5 min. (5) Protocol of the experiment 5. Ten min after the end of light adaptation by  $560 \text{ cd/m}^2$  for 5 min, blue or red stimuli of increasing intensity were started. The stimuli were repeated every 2 min.

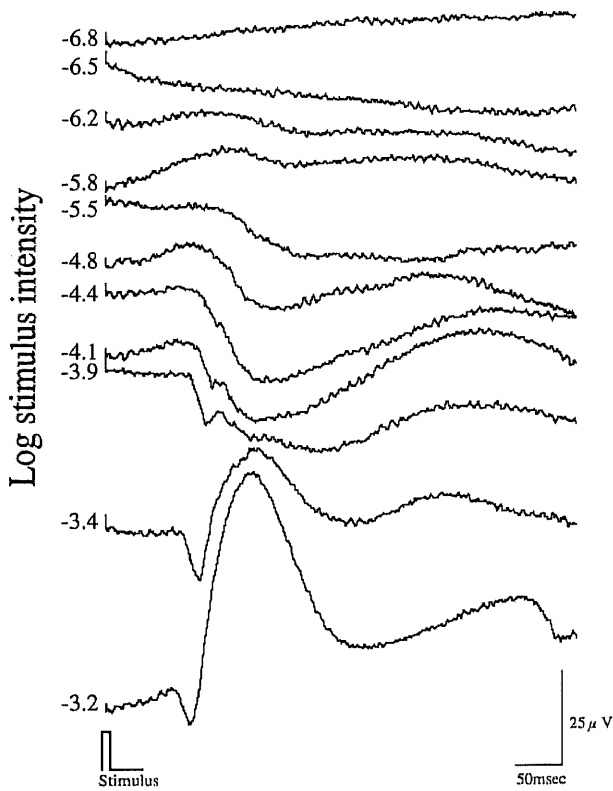


Fig. 2. The ERG intensity series in fully dark-adapted state. The STR was observed just above the psychophysical threshold intensity after full dark adaptation of 60 min. Stimulus intensity increased from the top to the bottom. Note that the amplitude of the STR increased until the b-wave threshold was reached. Ten-msec stimulus marker is shown at the bottom in Figures 2 to 6. Adaptation and stimulation parameters are given in Figure 1 (Exp.1).

クに保存され、随時読み出すことが可能である。プログラムの主要部分はTurbo Pascalで、高速処理を要する部分は機械語で記述された。システムの初期設定やデータ採取、印刷、データ処理などの各機能はカラーディスプレイN5913L(日本電気)の画面上のメニューから選択可能であった。

## II. 対象

眼科および全身的に異常を呈しない健康な男性4名(22~32歳)の当科の医局員とその知人を対象とした。図にはその1例(22歳)を示す。あらかじめ0.5%トロピカミドと0.5%フェニレフリンの混合点眼液(ミドリン®P, 参天製薬, 大阪)の点眼で、散瞳した状態で座位となって顔を観察窓の下端の顎台に置いた。Burian-Allen型双極コンタクトレンズ電極(Hansen Ophthalmic Development Laboratory, Iowa, USA)をERG用の閾電極および不閾電極として、角膜上に装着した。電極装着に先立って0.4%塩酸オキシプロカイン(ペノキシール®, 参天製薬)による点眼麻酔を行い、電極と角膜の間に気泡の介入を防ぐ目的でヒドロキシエチルセルロース(スコピゾル®15, 参天製薬)を点眼した。エタノール綿で耳朶の皮脂を清拭し、接地電極として銀-塩化銀電極NT-614U(日本光電)を耳朶に電極糊エレフィックス®(日本光電)を用いて装着した。刺激持続時間を10ミリ秒、刺激光強度を7.7 logの範囲で変化させてERGを記録した。0 logは300cd/m<sup>2</sup>に相当した。加算回数を10から20回に設定した。刺激光による順応状態への影響を抑えながら、記録が長時間にわたらないように配慮して刺激間隔を2秒とした。以上の装置を用いて以下のようにERGを記録した。

記録法1では60分間の暗順応終了後から刺激光強度-6.8 logから-3.2 logの範囲でERGを記録した。記録法2では560cd/m<sup>2</sup>の背景光で5分間の明順応後に暗順応を開始し、2から5分毎に一定の刺激光強度(-3.9 log)でERGを記録した。

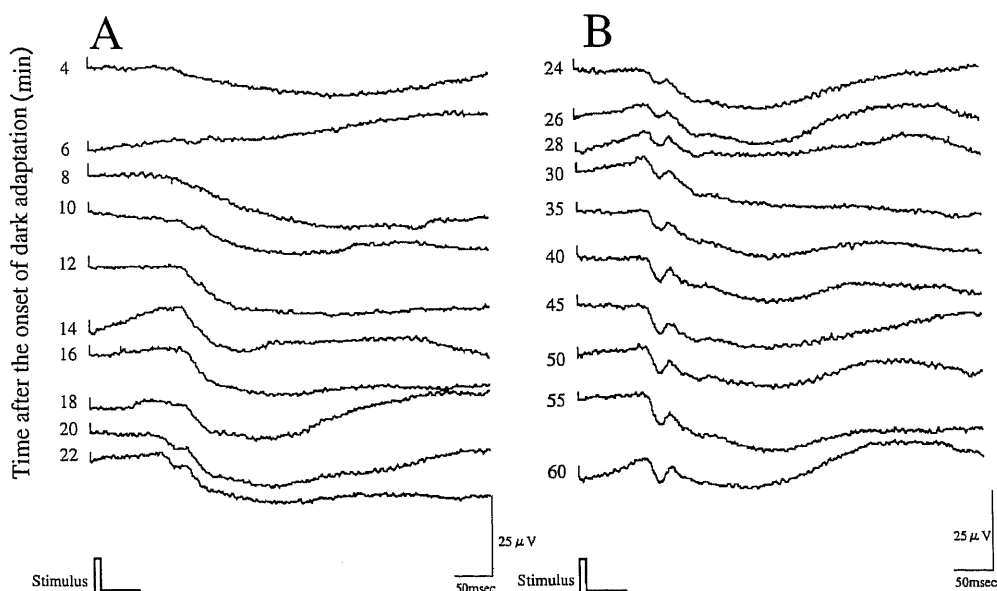


Fig. 3. The ERG recorded 4 to 22 min after the onset of dark adaptation (A) and 24 to 60 min after the onset of dark adaptation (B). The eye was light-adapted to 560 cd/m<sup>2</sup> for 5 min before ERG recordings. A slow negative response observed 10 to 20 min after the onset of dark adaptation. The slow negative response was identical in waveform and time-course with the STR. This negative response is called hereafter "the partially dark-adapted STR". The partially dark-adapted STR further increased in amplitude with the progress of dark adaptation up to 20 min. A positive response, presumably the scotopic b-wave, obscured the partially dark-adapted STR thereafter. Adaptation and stimulation parameters are given in Figure 1 (Exp. 2).

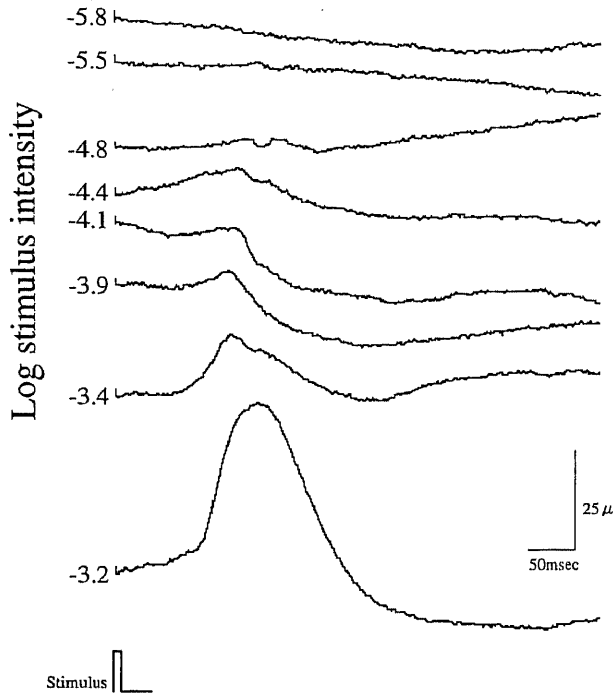


Fig. 4. Intensity series under partially dark-adapted state. The partially dark-adapted STR, nearly identical with the STR in the fully dark-adapted state (Fig. 2), was observed only with a parallel shift of stimulus intensity. Adaptation and stimulation parameters are given in Figure 1 (Exp. 3).

記録法3では明順応条件は記録法2と同じく  $560\text{cd}/\text{m}^2$  で5分間の明順応を行い、次に暗順応開始10分後から1~2分毎に刺激光強度を  $-5.8\text{ log}$  から  $-3.2\text{ log}$  まで変化させてERGを記録した。記録法4では刺激光の追加用中性フィルター挿入孔にフィルター Kodak Wratten gelatin filter No. 47B (Eastman Kodak, Rochester, USA) を挿入して得られる青色刺激光および Kodak Wratten gelatin filter No. 29 (Eastman Kodak) の挿入によって得られる赤色刺激光によるERGを60分間の暗順応終了後から記録した。記録法5では、記録法4と同様の青色光と赤色光を刺激光として、明順応を記録法2, 3と同じく  $560\text{cd}/\text{m}^2$  で5分間行い、次に暗順応開始10分後から1~2分毎にERGを記録した(図1)。

## 成 績

### I. STRの記録

図2に記録法1の方法で記録したERGを示す。  $-5.8\text{ log}$  の刺激で潜時約150ミリ秒の陰性波が出現し、刺激光強度を増すに従ってその潜時は短縮し、その振幅は増大した。この陰性波は、波形、潜時および閾値の点からSTRであると判断される。  $-4.1\text{ log}$  からbs波が出現し、次第にその振幅を増してSTRを凌駕し、  $-3.4\text{ log}$  より強い刺激光ではSTRは不明瞭になった。

### II. 暗順応の経過に伴う陰性波の変化

図3に記録法2の方法で記録したERG波形を示す。暗順応開始後10分程で潜時約140ミリ秒の陰性波が出現し始め、暗順応が進むに従いその振幅はやや増大したが、20から22分頃にbs波と考えられる陽性波が出現し、その後この陽性波の振幅はやや増加した。

### III. 刺激光強度の増強に伴う陰性波の変化

図4に記録法3の方法で記録したERGを示す。  $-4.4\text{ log}$  の刺激で潜時約140ミリ秒の陰性波が出現し、刺激光強度を増すに従いその振幅は大きくなった。  $-3.4\text{ log}$  でbs波と考えられる陽性波が現れ、この陰性波は不明瞭になった。

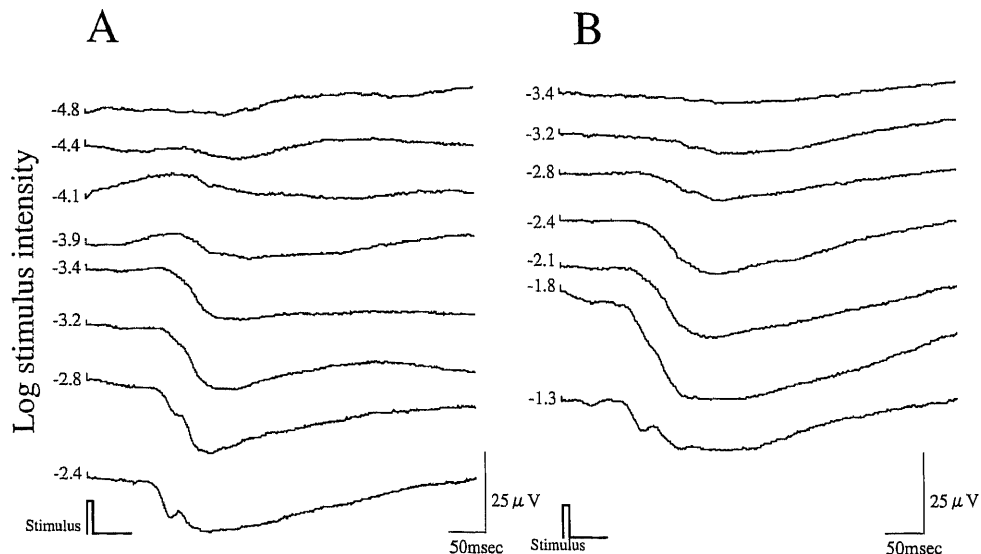


Fig. 5. Intensity series by blue (Kodak wratten No. 47B) (A) and red (Kodak wratten No. 29) (B) stimuli under fully dark-adapted state. Adaptation and stimulation parameters are given in Figure 1 (Exp. 4).

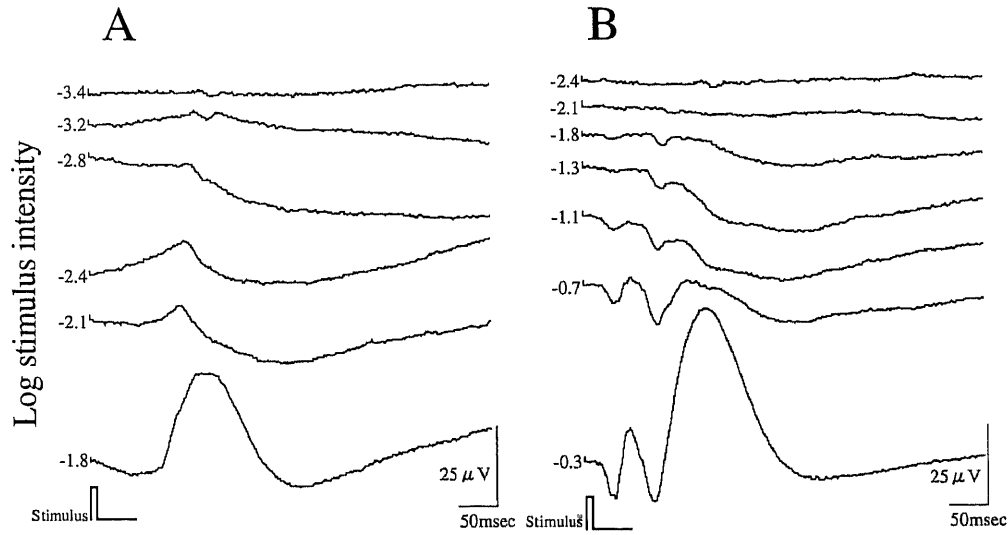


Fig. 6. Intensity series by blue (Kodak wratten No. 47B) (A) and red (Kodak wratten No. 29) (B) stimuli under partially dark-adapted state. Adaptation and stimulation parameters are given in Figure 1 (Exp. 5).

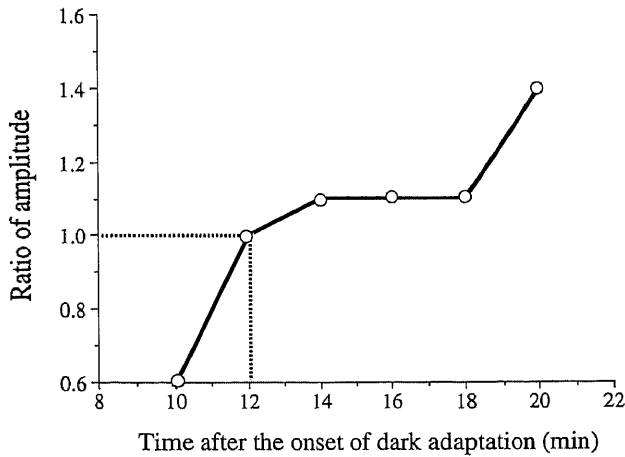


Fig. 7. The amplitude of partially dark-adapted STR during dark adaptation course (Fig. 3). The eye was light-adapted to 560 cd/m<sup>2</sup> for 5 min before ERG recordings. The amplitude is expressed in the ratio to the amplitude at 12 min after the onset of dark adaptation.

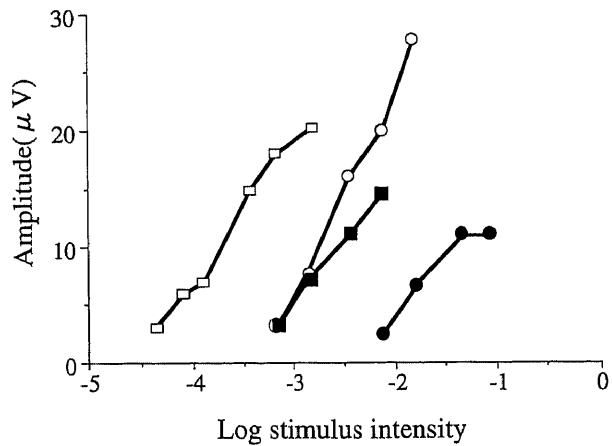


Fig. 8. The amplitudes of the fully dark-adapted and partially dark-adapted STRs as a function of log intensity of blue and red stimuli. The open symbols pertain to the fully dark-adapted STR to blue (□) and red (○) stimuli. The filled symbols pertain to the partially dark-adapted STR to blue (■) and red (●) stimuli.

#### IV. 陰性波の波長特性

STRは杆体系応答であることがこれまでに証明されている<sup>67)</sup>。記録法4と5の目的は、上記の記録法2および記録法3の方法による陰性波が杆体系応答であるか否かを検証することにある。図5に記録法4の方法で記録したERGを示す。青色刺激光では-4.4 logから、赤色刺激光では-3.2 logからSTRが出現し、刺激光強度を増すに従いその潜時は短縮し、その振幅は増大した。図6に記録法5の方法で記録したERGを示す。青色刺激光では-3.2 logから、赤色刺激光では-1.8 logから陰性波が出現し始め、刺激光強度を増すに従いその振幅は増大した。

記録法2において、暗順応の開始からの時間が約10分から20分にかけて陰性波の振幅は徐々に増大しており(図3)、その振幅変化を図7に示す。図7では暗順応開始からの時間が12分における陰性波の振幅を1.0として、10分から22分における振幅比で表わした。すなわち、暗順応開始からの時間が12分における陰性波の振幅に対する各時刻における陰性波の振幅の比を算出した。22分頃以降ではbs波と考えられる陽性波が現れ、陰性波のみの振幅を計測することが困難なため算出できなかった。

60分暗順応後のSTR(記録法4, 図5)および記録法5の方法で記録した陰性波の、それぞれ青色刺激光および赤色刺激光に

Table 1. Log difference between the thresholds to blue and red stimuli for the STR and the partially dark-adapted STR

Criterion voltage ( $\mu$ V)	The log difference for	
	STR	Partially dark-adapted STR
5	1.15	1.10
6	1.12	1.11
7	1.01	1.07
8	1.04	1.10
9	1.10	1.07
$\bar{x}$	1.08	1.09

The log difference was calculated from the V-I curves shown in Fig. 8.

対する ERG (図6) から得られた刺激光強度曲線を図8に示す。左から順に60分暗順応後の青色刺激光によるSTR, 次が60分暗順応後の赤色刺激光によるSTR, その次が記録法5の方法による青色刺激光による陰性波, 一番右が記録法5の方法による赤色刺激光による陰性波の刺激光強度曲線を示す。記録法2の結果から陰性波に関しては暗順応の時間経過に従って振幅が変化していた。そのため先の図7に示した結果を利用し, 陰性波の振幅は暗順応開始から一定の時間, すなわち12分後に得られたものとなるように換算して刺激光強度曲線を作成した。図8から左2本の青色および赤色刺激光による曲線の間隔は, 右2本の青色および赤色刺激光による曲線の間隔とほぼ等しいことがわかる。すなわち, 図8の刺激光強度曲線から60分暗順応後のSTRと記録法5の方法による陰性波の青色刺激光および赤色刺激光に対する閾値の対数の差は基準電位5, 6, 7, 8および9  $\mu$ V においてほぼ一致しており, 各々の平均値は1.08と1.09であった(表1)。

### 考 察

Finkelsteinら<sup>3)</sup>は充分に暗順応された状態のヒトで全視野刺激光照射によるERGを検討し, bs波の閾値以下のごく弱い刺激光で長い潜時の角膜側陰性の振れを観察し, これをa波とみなした。その起始部下降脚の潜時は約150ミリ秒であった。当時, Brownら<sup>4)</sup>によってa波が視細胞電位の起始部であることが既に判明していたので, b波よりさらに低い閾値をもつこの陰性電位もまた視細胞電位であろうと誤って解釈されていた。しかし視細胞から次段の神経細胞へシナプス伝達を遮断する薬物であるアスパラギン酸の硝子体注入がSTRを消失させることがネコおよびサルにおいて証明され<sup>7)</sup>, STRが視細胞応答ではなく, より内層の網膜に由来することが判明した。STRはこれまでにネコ<sup>1)</sup>, イヌ<sup>16)</sup>, サル<sup>7)</sup> およびヒト<sup>6)</sup> において記録された。STRは長時間の暗順応後に自覚的暗順応近傍でかつbs波の閾値以下の極めて弱い刺激光によって惹起され, ヒトでは約150ミリ秒の長い潜時をもち, 緩やかな回復過程を示す陰性電位である<sup>2)</sup>。ヒトではSTRの閾値とbs波の閾値では約2 log程度の差がある<sup>5)</sup>。

STRの発生源は, 神経伝達物質遮断薬の作用や網膜内微小電極記録に基づいた網膜内電位記録法などで研究されてきた。Sievingら<sup>9)</sup>は, 網膜内電位記録法によれば網膜内顆粒層と網膜内網状層の境界にSTRの発生源があるとした。Wakabayashi

ら<sup>7)</sup>はネコおよびサルの硝子体にアスパラギン酸を注入することで視細胞より内層に発生源を有するERG成分を消去した状態において, STRが消失していたことからSTRの発生源は視細胞より内層に存在し, a波の発生源である視細胞とは異なるとした。Naarendorpら<sup>10)</sup>はネコの硝子体に注入されたグリシンやGABAは選択的にSTRを抑制しP IIにはほとんど影響を与えなかったことから, STRの発生源とP IIの発生源(双極細胞による遠位網膜における細胞外カリウム放出に伴うミュラー細胞の応答が関与<sup>11)</sup>)は異なることを示した。ネコではP IIが減弱する背景光より500倍弱い背景光でSTRは減弱し, ヒトおよびサルでは100倍弱い背景光で減弱したことからSTRとP IIの発生源は異なり, STRはP IIと比較してより内層の網膜に由来すると推論された<sup>12)</sup>。Sieving<sup>13)</sup>は視神経を切断し神経節細胞が萎縮したネコにおいてSTRを記録し, STRの発元に神経節細胞の関与を否定した。以上から, STRの発生源として網膜内層の神経細胞, 特にグリシン作動性およびGABA作動性アマクリン細胞が関与するといわれている<sup>10)12)13)</sup>。しかしFrishmanら<sup>14)</sup>は, 長期間高眼圧にしたサルでは神経節細胞は減少しSTRも減弱していたことから, アマクリン細胞のみでなく神経節細胞も発元に関与するとした。またネコの硝子体にテトロドトキシンを注入し神経節細胞の活動を抑えると, STRの波形のうち経時的に早い前半部分がそのまま残り, 遅い後半部分が抑制されたことから, STRの前半部分がアマクリン細胞由来でSTRの後半部分が神経節細胞由来とする説<sup>14)18)19)</sup>もある。ヒトの緑内障ではSTRは影響を受けにくいとの報告<sup>15)</sup>もある。以上から, 神経節細胞の関与については種によって異なる可能性があり, 今後の検討が必要である。

STRは杆体系応答であることがこれまでにネコ, サルおよびヒトで以下の2つの理由から証明された<sup>6)7)</sup>。まず従来から杆体系応答の指標としてbs波が用いられてきたが, STRの閾値はbs波閾値以下の暗順応絶対閾値に近く, bs波を惹起できない程度の暗い刺激光でSTRが惹起されること。また杆体系等価となるように選んだ赤色光と青色光の刺激光を用いてSTRを惹起すると, 暗順応絶対閾値から約2.0 log unit上の刺激光域で, STRの波形と振幅は赤色光と青色光の刺激光でほぼ同一の性状を示したこと。

今までにSTRは眼科の臨床の場で以下の疾患について検討されてきた。斎藤ら<sup>20)</sup>は眼底白点症では通常の暗順応時間(約1時間)より長く暗順応した後に記録されたSTRは, ほぼ正常であったとした。Miyakeら<sup>21)</sup>によると先天性停止性夜盲の完全型でSTRは記録されず, 不全型で記録されSTRの閾値は上昇, 潜時は延長していた。斎藤ら<sup>22)</sup>は無色素性網膜色素変性症を呈する無 $\beta$ -リポ蛋白質血症ではSTRは記録されなかったとした。斎藤ら<sup>23)</sup>は, 従来のbs波をはじめとした杆体系の検査で異常のない錐体ジストロフィーにSTRが消失している症例があり, 錐体系のみならず杆体系にも異常を有する場合があることを示した。Aylward<sup>24)</sup>は糖尿病性網膜症ではその重症度とSTRの振幅および潜時との間に相関関係があると述べている。Korthら<sup>15)</sup>は緑内障ではbs波はかなり減弱するがSTRは軽度には減弱しなかったとした。また, 当教室のKitaら<sup>25)</sup>はSTRとbs波検査を併せ行うことによって, 従来の先天性停止性夜盲のいずれの病型にも該当しない新しい病型の夜盲症例を見出した。

このようにSTRは先達によりその基礎的および臨床的研究が

なされてきた。しかしこれらの研究に共通する問題点は、STRの振幅が極めて小さいためSTRの記録を安定して行うことは容易ではないことであり、この点がSTRの臨床応用の普及を妨げる最大の難点であった。これに対処すべく、STRの記録方法は近年ではかなり改良された。すなわちERG電位のコンピューターによる加算平均法、低雑音の増幅器、雑音除去のためのアーティファクト除去処理可能なソフトウェア、STRは明順応によって消失するため外部からの光を完全に遮断し暗黒に保たまま遠隔操作によって刺激光強度を変化できる記録室などの併用によって、かなり安定したSTRの記録が可能となった。しかしSTRの記録前に十分な暗順応(約1時間)を要することが、特にヒトでSTRを記録する場合に被験者に多大な精神的および肉体的負担をかけていた。そのためSTRの臨床応用は困難とされていた。そこで、これらの条件の中でも約1時間を要するSTRの記録前の十分な暗順応に代わる方法を今回検討した。

本研究の記録法1が従来のSTRの記録法である。STRは同じ陰性電位であるa波よりもはるかに低い閾値で発生し、長い潜時を持つ点でa波と全く異なるERG成分であり、またSTRの閾値はbs波の閾値よりも低く、記録法1で記録されたヒトSTRはこれらのSTRの特徴を完備した典型的なものである(図2)。記録法1の十分な暗順応後でSTRが記録され、かつbs波が台頭している状態、すなわちSTRとbs波が混在して記録される刺激光強度(-3.9 log, 図2)を用いて記録法2を行った。記録法2で記録された明順応後の暗順応経過中の比較的早期のERGは潜時約140ミリ秒の陰性波であった(図3)。この陰性波は潜時および波形に関して、記録法1で記録されたSTRの波形(-5.5 log, 図2)に酷似している。記録法1では刺激光強度-5.8 logからSTRのみが記録され、刺激光強度を順次強めていくと-4.1 logからbs波も出現し、-3.9 logにおいても陰性波であるSTRと陽性波であるbs波が記録されている(図2)。この点からも同じ刺激光強度-3.9 logで記録された記録法2の陰性波はSTRであると考えられる(図3)。また記録法1の刺激光強度-3.9 logで記録したERG(図2)と記録法2の60分間経過した後に記録したERG(図3)はほぼ同様の波形であった。これは共に刺激光強度が-3.9 log、暗順応時間が60分間であることから当然と考えられる。記録法1の-3.9 logで記録したERG波形(図2)の最初の陰性の振れがSTRで、この陰性の振れに続く陽性の振れがbs波である。従って、記録法2の60分間暗順応した後に記録したERG(図3)の陽性波はbs波と考えられる。図3のように時刻を遡って観察すると、陽性波であるbs波は徐々に減弱し、60分間暗順応した後に記録したERG波形(図2)の最初の陰性の振れと連続する陰性波のみが記録された。よって記録法2で記録された、明順応後の暗順応経過中の比較的早期の陰性波(図3)はSTRである可能性が高い。さらにこの陰性波を検討するために、明順応後の暗順応経過中の比較的早期におけるERGを記録法3の方法で記録した(図4)。刺激光強度を順次強めていくと最初に記録されるERGは潜時約140ミリ秒の陰性波であり、この陰性波は潜時および波形の点で記録法1で記録されたSTRの波形(-5.8 log, 図2)と酷似している。刺激光強度を増すに従いその振幅は増大した。さらに刺激光強度を増すと-3.4 logでbs波と考えられる陽性波が現れ、この陰性波は不明瞭になった。すなわちこの陰性波の閾値はbs波の閾値よりも低く、この陰性波とbs波の閾値の関係は記録法1で記録したERG(図2)におけるSTRとbs波の閾値の関係に類似している。

この点からも問題となっている陰性波がSTRである可能性が高いといえる。

次に問題となっている陰性波、すなわち記録法2で記録された明順応後の暗順応経過中の比較的早期の陰性波(図3)が、杆体系応答であるか否かを検証する目的で記録法4および5を行った(図5~8)。図8の刺激光強度曲線において、60分間の暗順応後のSTRと記録法5の方法によって記録した陰性波の青色刺激光および赤色刺激光に対する閾値の対数の差は、試みた全ての基準電位においてはほぼ一致していた(表1)。以上から、問題となっている陰性波もSTRと同じく杆体系応答であることが判明した。この所見も、著者の新法で記録したヒトERGにおける陰性波がSTRそのものであることを支持する。

この方法で記録した陰性波の発生源に関する検討では当教室の北<sup>26)</sup>の報告が参考となる。本研究の記録法2と同じ手法によって、すなわち明順応後の暗順応経過中の比較的早期に観察される陰性波は、暗順応後に記録されるSTRと同様にGABA<sup>27)・30)</sup>の硝子体注入によって選択的に抑制されることをネコで明らかにし、両者の発生源は同じであると推論した。

以上の本研究結果から、ヒトにおける明順応後の暗順応経過中の比較的早期の陰性波はSTRであり、本研究で確立したヒトSTRの記録方法によって、従来STR記録には不可欠であった長時間の暗順応が不要になって、STR被験者に従来課されていた精神的・身体的負担を大幅に軽減できる。こうして従来と比較してSTRの臨床応用が容易になれば、STRは臨床網膜電図における杆体系機能の新しい指標として暗所視機能障害を有する疾患の病態解明に有用であると期待される。

## 結 論

ヒトにおいて明順応後の暗順応経過中の比較的早期に記録される陰性波とSTRの特徴を比較検討し、以下の結果を得た。

1. 60分間の暗順応終了後から刺激光強度-6.8 logから-3.2 logの範囲でERGを記録すると、-5.8 logの刺激で潜時約150ミリ秒のSTRが出現し、刺激光強度を増すに従ってその潜時は短縮し、その振幅は増大した。刺激光強度をさらに増すと-4.1 logからbs波が出現し、次第にその振幅は増大してSTRを凌駕し、-3.4 logより強い刺激光ではSTRは不明瞭になった。
2. 560cd/m<sup>2</sup>の背景光で5分間の明順応後に暗順応を開始し、2から5分毎に一定の刺激光強度(-3.9 log)でERGを記録すると、暗順応開始後10分程で潜時約140ミリ秒の陰性波が出現し始め、暗順応が進むに従いその振幅はやや増大したが、20から22分頃にbs波と考えられる陽性波が出現し、その後bs波の振幅はやや増加した。この陰性波は潜時および波形に関してSTRに酷似していた。
3. 560cd/m<sup>2</sup>の背景光で5分間の明順応を行い、次に暗順応開始10分後から1~2分毎に刺激光強度を-5.8 logから-3.2 logまで変化させてERGを記録すると、-4.4 logの刺激光で潜時約140ミリ秒の陰性波が出現し、刺激光強度を増すに従いその振幅は大きくなった。-3.4 logでbs波と考えられる陽性波が現れ、この陰性波は不明瞭になった。すなわちこの陰性波の閾値はbs波の閾値よりも低く、この陰性波とbs波の閾値の関係はSTRとbs波の閾値の関係に類似している。
4. 青色刺激光および赤色刺激光によるERGを60分間の暗順応終了後から記録した。同様に青色刺激光および赤色刺激光を用いて、明順応を560cd/m<sup>2</sup>で5分間行い、次に暗順応開始10



分後から1~2分毎にERGを記録した。こうして得られたSTRの青色刺激光および赤色刺激光に対する閾値の対数の差と明順応後に記録される陰性波の青色刺激光および赤色刺激光に対する閾値の対数の差は基準電位5, 6, 7, 8および9  $\mu V$ においてほぼ一致していた。STRは杆体系応答であるので、明順応後に記録される陰性波も杆体系応答であると判明した。

5. 以上の結果からヒトにおいて明順応後の暗順応経過中の比較的早期に記録される陰性波はSTRである。本研究で確立したSTRの記録方法を利用することでヒトSTRの記録時間を大幅に短縮でき、STRの臨床応用を容易にし得る。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました金沢大学光情報伝達学河崎一夫教授に深甚の謝意を捧げます。また本研究の遂行にあたり、御指導と御協力を賜りました白尾 裕助教授、若林謙二博士、田村敏博博士、北 勝利博士、斎藤友護学士、宮下洋亮学士、長谷川敦俊学士に深謝致します。

本研究の要旨は第45回日本臨床視覚電気生理学学会(1997, 倉敷), The Association for Research in Vision and Ophthalmology(1997, フォート・ローダデル, 米国)において発表した。

#### 文 献

- 1) Sieving PA, Frishman LJ, Steinberg RH. Scotopic threshold response of proximal retina in cat. *J Neurophysiol* 56: 1049-1061, 1986
- 2) 若林謙二, Sieving PA. 暗所閾値電位 (Scotopic threshold response: STR). 眼科Mook No. 41. 視覚電気生理最新の知識(安達恵美子編), 第1版, 138-149頁, 金原出版, 東京, 1989
- 3) Finkelstein D, Gouras P, Hoff M. Human electroretinogram near the absolute threshold of vision. *Invest Ophthalmol* 7: 214-218, 1968
- 4) Brown KT, Wiesel TN. Localization of origins of electroretinogram components by intraretinal recording in the intact cat eye. *J Physiol* 158: 257-280, 1961
- 5) 若林謙二, 斎藤友護, 石坂伸人, 瀬川要司, 河崎一夫, 堀田素志, 松浦弘毅. 暗所閾値電位 (Scotopic threshold response, STR) 記録装置の開発. *日眼会誌* 95: 92-96, 1991
- 6) Sieving PA, Nino C. Scotopic threshold response (STR) of the human electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 1608-1614, 1988
- 7) Wakabayashi K, Gieser J, Sieving PA. Asparate separation of the scotopic threshold response (STR) from the photoreceptor a-wave of the cat and monkey ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 1615-1622, 1988
- 8) Sieving PA, Wakabayashi K. Comparison of rod threshold ERG from monkey, cat, and human. *Clin Vision Sci* 6: 171-179, 1991
- 9) Sieving PA, Wakabayashi K, Lemon W. Current source density analysis of cat scotopic threshold response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 103, 1988
- 10) Naarendorp F, Sieving PA. The scotopic threshold response of the cat ERG is suppressed selectively by GABA and Glycine. *Vision Res* 31: 1-15, 1991
- 11) Müller RF, Dowling JE. Intracellular responses of the Müller (glial) cells of mudpuppy retina: Their relation to b-wave of the electroretinogram. *J Neurophysiol* 33: 323-341, 1970
- 12) Frishman LJ, Sieving PA. Evidence for two sites of adaptation affecting the dark-adapted ERG of cats and primates. *Vision Res* 35: 435-442, 1995
- 13) Sieving PA. Retinal ganglion cell loss does not abolish the scotopic threshold response (STR) of the cat and human ERG. *Clin Vision Sci* 6: 149-158, 1991
- 14) Frishman LJ, Shen FF, Du L, Robson JG, Harwerth RS, Smith III EL, Carter-Dawson L, Crawford MLJ. The scotopic electroretinogram of macaque after retinal ganglion cell loss from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: 125-141, 1996
- 15) Korth M, Nguyen NX, Horn F, Martus P. Scotopic threshold response and scotopic PII in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 619-625, 1994
- 16) Yanase J, Ogawa H, Ohtsuka H. Scotopic threshold response of the electroretinogram of dogs. *Am J Vet Res* 57: 361-366, 1996
- 17) 若林謙二, 石坂伸人, 河崎一夫. 暗所閾値電位 (Scotopic threshold response) の種差に関する検討. 厚生省特定疾患網脈絡膜萎縮症調査研究班平成2年度研究報告書: 171-173, 1991
- 18) Frishman LJ, Robson JG, Du L. Contributions of the positive and negative scotopic threshold responses to the scotopic cat ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34: 1273, 1993
- 19) Robson JG, Frishman LJ, Du L. Component potentials of the dark-adapted cat ERG. *Soc Neurosci Abstr* 19: 1413, 1993
- 20) 斎藤友護, 若林謙二, 石坂伸人, 瀬川要司. Scotopic Threshold Response (STR) を用いた暗所視機能の他覚的検討—眼底白点症—. 厚生省特定疾患網脈絡膜萎縮症調査研究班平成元年度研究報告書: 56-58, 1989
- 21) Miyake Y, Horiguchi M, Terasaki H, Kondo M. Scotopic threshold response in complete and incomplete types of congenital stationary night blindness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 3770-3775, 1994
- 22) 斎藤友護, 小田典子, 若林謙二, 河崎一夫. 無 $\beta$ -リポ蛋白血症の1例. 厚生省特定疾患網脈絡膜萎縮症調査研究班平成2年度研究報告書: 222-224, 1991
- 23) 斎藤友護, 若林謙二, 北 勝利, 田川孝作, 河崎一夫. 暗所閾値電位 (scotopic threshold response, STR) を用いた暗所視機能の他覚的検討—錐体ジストロフィー—. 厚生省特定疾患網脈絡膜萎縮症調査研究班平成4年度研究報告書: 118-121, 1993
- 24) Aylward GW. The scotopic threshold response in diabetic retinopathy. *Eye* 3: 626-637, 1989
- 25) Kita K, Shirao Y, Kawasaki K. A case of congenital stationary night blindness (CSNB) with previously undescribed ERGs: A new entity? *Proc 38th ISCEV Symposium, Sydney, February 13-17, 2000*
- 26) 北 勝利. 暗所閾値電位の新しい記録方法の創案. *十全医会誌* 110: 31-40, 2001
- 27) Miller RF, Dacheux RF, Frumkes TE. Amacrine cells in necturus retina: evidence for independent  $\gamma$ -aminobutyric acid- and glycine-releasing neurons. *Science* 198: 748-750, 1977
- 28) Miller RF, Frumkes TE, Slaughter M, Dacheux RF. Physiological and pharmacological basis of GABA and Glycine action on neurons of mudpuppy retina. II. Amacrine and

ganglion cells. *J Neurophysiol* 45: 764-782, 1981

29) Bolz J, Frumkes T, Voigt T, Wässle H. Action and localization of  $\gamma$ -aminobutyric acid in the cat retina. *J Physiol* 362: 369-393, 1985

30) Gottlob I, Wüandsch L, Tuppy FK. The rabbit electroretinogram: Effect of GABA and its antagonists. *Vision Res* 28: 203-210, 1988

**A New Method of Recording the Human Scotopic Threshold Response** Kosaku Tagawa, Department of Ophthalmology, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 – *J. Jusen Med Soc.*, **110**, 381 – 389 (2001)

**Key words** electroretinogram, scotopic threshold response, light adaptation

#### Abstract

The scotopic threshold response (STR) is rod-driven and a useful objective index to evaluate diseases with dysfunction in scotopic vision. STR measurement, especially in human, has been difficult because a time-consuming full dark adaptation is needed to record the STR. A cornea-negative response, which may be recorded at an early stage during dark adaptation after light adaptation, is similar in waveform to the STR. If this response is the STR, it would be possible to record the STR in a shorter time. Therefore, this study was designed to compare this response with the STR in the human electroretinogram (ERG). The STR appeared at a  $-5.8$  log stimulus and the b-wave appeared at a  $-4.1$  log stimulus after full dark adaptation of 60 min. The ERG was successively recorded at a  $-3.9$  log stimulus during dark adaptation after light adaptation of 5 min. A cornea-negative response was observed 10 min after the onset of dark adaptation, and was similar to the STR in waveform and latency. Recordings of the ERG intensity series started 10 min after the onset of dark adaptation following light adaptation of 5 min. A cornea-negative response was recorded at a  $-4.4$  log stimulus, and the b-wave appeared at a  $-3.4$  log stimulus. This response was also similar to the STR. We investigated whether this cornea-negative response was rod-driven or not. Using blue and red stimuli of increasing intensity, we recorded the STR in a fully dark-adapted condition and the cornea-negative response during dark adaptation after light adaptation, and thus obtained the voltage (V) -stimulus intensity (I) curves with blue and red stimuli for both the STR and the cornea-negative response under study. The log difference between the thresholds to blue and red stimuli, thus obtained from the V-I curves, was nearly equal for both responses. Therefore, the cornea-negative response is proved to be rod-driven, just as the STR is. Accordingly, the cornea-negative response, which may be recorded at an early stage during dark adaptation after light adaptation, is identical with the STR.