

# Electrical Response of the Retinal Pigment Epithelium to Sodium Bicarbonate II. Clinical Use for Electrophysiological Evaluation of the Retinal Pigment Epithelium Activity

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/2297/7986">http://hdl.handle.net/2297/7986</a>

# 炭酸水素ナトリウムに対する網膜色素上皮の 電氣的反応とその臨床応用

## II. 正常眼および病眼における検討

金沢大学医学部眼科学講座 (主任: 米村大蔵教授)

瀬川 安 則

(昭和62年11月9日受付)

前編では1.4% NaHCO<sub>3</sub> 応答 (1.4% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注による眼球常存電位の減少) が主に網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) に由来することを示した。本編では electro-oculogram (EOG) 法を用いて人眼眼球常存電位に対して1.4%または7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注がおよぼす影響を観察し、新たな RPE 機能検査法としての可能性を検討した。1.4%または7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注によって眼球常存電位 (EOG 振幅) は暗所定常値 (V<sub>0</sub>) から極小値 (V<sub>m</sub>) へと減少した。7% NaHCO<sub>3</sub> 応答 (7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注による眼球常存電位の減少) の大きさは1.4% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさあるいは高浸透圧応答の大きさのいずれよりも大きく、また7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の時間経過は1.4% NaHCO<sub>3</sub> 応答と似ていた。従って7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は1.4% NaHCO<sub>3</sub> 応答と高浸透圧応答の両者に関係し、RPE 機能評価の基準として臨床応用可能と考えられた。正常人の7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさ  $[\frac{V_0 - V_m}{V_0} \times 100 (\%)]$  は正規分布に適合するように見えた。原発性網膜色素変性症例においては検討したすべてにおいて7% NaHCO<sub>3</sub> 応答および高浸透圧応答は著しく減弱していた。原田病症例においては7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は発病早期から減弱していた。一方高浸透圧応答は大部分の原田病症例で正常であった。網膜色素線条症例においては7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は検討した4眼中2眼で減弱していたが、高浸透圧応答は3眼で正常であった。裂孔原性網膜剝離症例では検討したすべてにおいて7% NaHCO<sub>3</sub> 応答、高浸透圧応答ともに減弱していた。裂孔原性網膜剝離眼の他眼 (いわゆる健眼) では7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は減弱していたが、高浸透圧応答は正常であった。眼内鉄片異物症例2眼においては7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は減弱していたが、高浸透圧応答は正常であった。水晶体摘出術を施行された5眼中4眼では術後に7% NaHCO<sub>3</sub> は減弱したが、高浸透圧応答は正常であった。7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が正常かつ高浸透圧応答が異常を呈した症例は試みた範囲では見られなかった。以上の諸成績から、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は高浸透圧応答よりもさらに鋭敏な網膜色素上皮層の臨床機能検査法として応用可能と考えられる。

---

**Key words** retinal pigment epithelium, bicarbonate, electro-oculogram (EOG), retinal pigment epitheliopathy, retinitis pigmentosa

---

眼球常存電位<sup>1)</sup>は主に網膜色素上皮層に由来し、種々の因子によって変動することが知られている<sup>3)-38)</sup>。人眼眼球常存電位は下記の諸種の刺激によって変動する。人眼に応用可能な刺激として光照射<sup>5)6)</sup>、

薬物投与<sup>12)-20)27)28)</sup>、眼球加圧<sup>37)</sup>、吸気の組成を変える方法<sup>38)</sup>などが知られている。光照射に伴う眼球常存電位の変動のうち明上昇ないしは light peak/dark trough 比 (L/D 比, Arden ratio<sup>5)6)</sup>)は網膜色素上皮

---

Abbreviations: ECCE, extracapsular cataract extraction; EOG, electro-oculogram; ERG, electroretinogram; F, female; [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>], HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 濃度; IOL, intraocular lens; KPE, Kelman's phacoemulsification; L, left eye; L/D 比, light peak/dark trough 比; M, male;

層の活動の指標として臨床に应用されている<sup>3)6)</sup>。しかし正常な明上昇の発現には、視細胞およびこれより内層の網膜も正常である必要があるので<sup>39)40)</sup>、L/D比の異常のみから網膜色素上皮層の失調を直ちに断定することはできない。眼球常存電位を変化させる薬物は種々知られているが<sup>37)~38)</sup>、これらのうちでヒトに投与可能な薬物は高浸透圧剤<sup>12)~20)</sup>と sodium acetazolamide (Diamox®)<sup>27)28)</sup>の二者にすぎない。高浸透圧剤および acetazolamide による眼球常存電位の変動はそれぞれ高浸透圧応答<sup>12)~20)</sup>および Diamox 応答<sup>27)28)</sup>として網膜色素上皮層の他覚的・定量的機能検査に臨床応用され<sup>13)~20)27)28)41)~52)</sup>、新知見をもたらした。第一編<sup>39)</sup>にて著者は NaHCO<sub>3</sub> の静脈内注入によって動物眼 (ネコおよびシロカイウサギ) の眼球常存電位が減少することを見出し、この現象が主に網膜色素上皮層の HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> に対する反応に関連が深いと推論した。本編ではこの現象をヒトに应用し、正常人眼眼球常存電位の NaHCO<sub>3</sub> 静注に対する応答を観察し、高浸透圧応答、Diamox 応答に続く網膜色素上皮層の新たな薬物誘発応答として臨床応用が可能であることを述べ、加えて若干の眼疾患においてこの新たな薬物誘発応答を観察し、これらの疾患において既存の網膜色素上皮層機能検査法に比しより鋭敏に網膜色素上皮層機能の失調を検出できることがあることを報告する。

#### 対象および方法

Electro-oculogram (EOG)記録には、視野計ドーム内面で水平方向視角 30度をなし 1秒毎に交互に点滅

する 2個の小赤色灯を固視させ、衝動性眼球運動をさせた。鼻根部および外眼角部に置いた銀・塩化銀皮膚電極 (NT-613U, 日本光電) を介して両眼から導出した EOG 電位を直流増幅 (RDU-5, 日本光電) 後に、ペンレコーダー (SP-G6P, 理研電子) で記録した。連続した 5回の眼球運動による EOG 振幅を平均して 1時点における EOG 振幅とした。30分以上の暗順応の後 EOG 振幅が定常状態 (V<sub>0</sub>) に達した後に暗順応を継続したままで各種の負荷溶液を定量輸液ポンプ (SR-1000, Stewart-Riess 社) を用いて前腕の静脈へ注入し、その後の EOG 振幅の変化を観察した。負荷溶液には 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (メイロン®, 浸透圧実測値 1.33×10<sup>3</sup> mOsm/kg; 大塚製薬), 1.4% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (メイロン® を注射用蒸留水で等張となるように希釈した水溶液, 浸透圧実測値 0.30×10<sup>3</sup> mOsm/kg), 果糖 10%・マンニトール 15% 混合溶液 (フルクトマニト®, 浸透圧実測値 1.63×10<sup>3</sup> mOsm/kg; 大鵬薬品), 果糖 8%・マンニトール 12% 混合溶液 (フルクトマニト® を注射用蒸留水で 1.25 倍に希釈した水溶液, 浸透圧実測値 1.33×10<sup>3</sup> mOsm/kg) および sodium acetazolamide (ダイアモックス®, 武田薬品) を用いた。蒸気圧法による浸透圧計 (OSM-1, 島津製作所) で浸透圧を測定した。

はじめに男性正常被検者 3名 (25, 26, 36歳) および網膜色素変性症患者 3名 (51, 55, 66歳) に 1.4% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を静注し、さらに男性正常被検者 3名 (26, 27, 36歳) に 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液または果糖 8%・マンニトール 12% を含む高張液を静注し EOG 振幅の変化を観察した。つぎに 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液

Table 1. Eye diseases studied in the present paper, as classified by the hyperosmolarity response and the 7%NaHCO<sub>3</sub> response

	Total	Number of eyes					
		Hyperosmolarity response(%)			7%NaHCO <sub>3</sub> response(%)		
		<M-3SD (17.4)	M-3SD≤ <M-2SD	M-2SD≤	<M-3SD (11.7)	M-3SD≤ <M-2SD	M-2SD≤ (15.2)
1. Retinitis pigmentosa	18	14	4	0	18	0	0
2. Harada's disease	24	1	0	23	13	8	3
3. Angioid streaks	4	0	1	3	2	0	2
4. Rhegmatogenous retinal detachment	2	2	0	0	2	0	0
Fellow eye	2	0	0	2	1	1	0
5. Intraocular iron foreign body	2	0	0	2	2	0	0
6. After cataract surgery	5	1	0	4	2	2	1

M and SD indicate respectively the mean and the standard deviation in normal control subjects.

M, mean; R, right eye; RPE, retinal pigment epithelium; SD, standard deviation; TEP, trans-epithelial potential; V<sub>0</sub>, EOG 振幅の暗所定常値; V<sub>m</sub>, EOG 振幅の極小値。

静注に対する応答の正常対照を得ることを目的として24~70歳の45例(男性29例,女性16例)70眼(男性46眼,女性24眼)に7% NaHCO<sub>3</sub>水溶液を静注しEOG振幅の変化を観察した。正常対照被検者には全身的に特記すべき異常はなく,眼の遺伝性変性疾患の家族歴はなく,一部の被検者に屈折異常(±3D以内)または老人性白内障があった以外には前眼部,中間透光体,眼底には異常は検出されなかった。さらに表1に示す眼疾患〔原発性網膜色素変性症9例18眼,原田病7例14眼(のべ24眼),網膜色素線条症2例4眼,裂孔原性網膜剝離2例4眼,眼内鉄片異物2例2眼,水晶体摘出術前および術後5例5眼〕を対象として7% NaHCO<sub>3</sub>水溶液静注に対する応答と高浸透圧応答ないしDiamox応答を比較検討した。高浸透圧応答を誘起するための高張液の負荷条件は前報<sup>49)50)</sup>に準じた。被検者の循環血液量を小川ら<sup>54)</sup>の推定式〔男,(0.168 H<sup>3</sup>+0.05 W+0.444) l; 女,(0.25 H<sup>3</sup>+0.063 W-0.662) l; H,身長(m); W,体重(kg)〕によって概算し,高張液(フルクトマニト®)を1時間あたり循環血液量の11%に相当する量を投与する速度で20分間静注した。Diamox応答を誘起する負荷条件は真館ら<sup>29)</sup>の方法に準じ,sodium acetazolamide(ダイアモックス®)550 mg (acetazolamideとして500 mg)を1分間で静注した。以下では静注開始時点を時間軸の零として,零時点以後のEOG振幅を経時的に図示し,NaHCO<sub>3</sub>水溶液,高張液またはacetazolamide負荷後のEOG振幅減少率 $[\frac{V_0 - V_m}{V_0} \times 100 (\%)]$ ,V<sub>0</sub>はEOG振幅の暗所定常値を示し,V<sub>m</sub>は静注後のEOG振幅の極小値を示す]をもってNaHCO<sub>3</sub>水溶液静注に対する応答,高浸透圧応答またはDiamox応答の大きさを表わした。

眼科的一般検査として,必要に応じて視力検査,屈折検査,細隙灯顕微鏡検査,眼底検査,ゴールドマン型視野計による視野検査,網膜電図(electroretinogram, ERG)検査およびEOG light peak/dark trough (L/D)比の測定を行なった。ERGのa波,b波および律動様小波の測定法は米村ら<sup>55)</sup>の方法に準じた。0.5%トロピカミド・0.5%塩酸フェニレフリン(ミドリンP®, 参天製薬)の点眼により散瞳した被検眼の前方25 cmの距離から20 jouleのキセノン放電閃光を照射し,角膜上に置いたコンタクトレンズ電極と前頭部皮膚上に置いた脳波用円盤状電極を介してERGを導出し,交流増幅(時定数,a波とb波には0.3 sec;律動様小波には3 msec; 1 kHzで3 db減衰)後に陰極線オシロスコープで描記した(MES-3102,日本光電)。EOG L/Dの明上昇を誘起するにはハロゲン電球からの白色光を視野計ドーム内面に照射し $1.25 \times 10^3$

cd/m<sup>2</sup>の全視野刺激とした。

## 成 績

### I. 1.4% NaHCO<sub>3</sub>水溶液静注によるEOG振幅の変化(図1, 2)

男性正常被検者3名(25, 26, 36歳)に1.4% NaHCO<sub>3</sub>水溶液を静注しEOG振幅の変化を観察した。暗順応開始後EOG振幅が暗所定常値に達した後,暗順応を継続したままで1.4% NaHCO<sub>3</sub>水溶液3.33 ml/kgを20分間で静注した(図1)。1.4% NaHCO<sub>3</sub>水溶液静注開始後EOG振幅は徐々に減少し,約14分で極小値をとり,静注終了後には徐々に暗所定常値に近づいた。1.4% NaHCO<sub>3</sub>水溶液静注によるEOG振幅の減少率は8.7~13.6%,平均値±標準偏差は $11.3 \pm 2.0\%$ であった。

網膜色素変性症患者3名(51, 55, 66歳)に1.4% NaHCO<sub>3</sub>水溶液を静注しEOG振幅の変化を観察した。暗順応開始後EOG振幅が暗所定常値に達した後,暗順応を継続したままで1.4% NaHCO<sub>3</sub>水溶液3.33 ml/kgを20分間で静注した(図2)。1.4% NaHCO<sub>3</sub>水溶液静注開始後もEOG振幅は変化しなかった。

### II. 7% NaHCO<sub>3</sub>水溶液静注によるEOG振幅の変化(図3~6)

男性正常被検者3名(26, 27, 36歳)に7% NaHCO<sub>3</sub>水溶液(メイロン®, 大塚製薬)を静注し

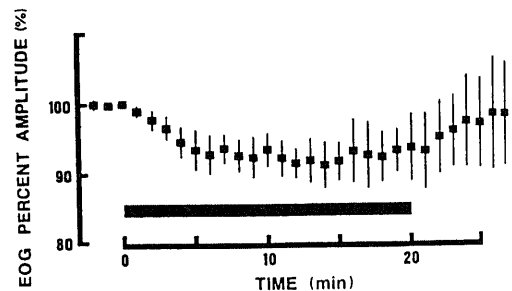


Fig. 1. The decrease in the standing potential of 6 eyes of 3 normal human subjects by an intravenous infusion of 1.4% NaHCO<sub>3</sub> solution (1.4% NaHCO<sub>3</sub> response). The standing potential was recorded in the dark by the electro-oculogram (EOG) method. The ordinate indicates the EOG amplitude in percentage. The amplitude of 100% corresponds to the base value 30 min after adaptation to the dark in Figures 1~4, 7, 11 and 13~15. 3.33ml/kg of 1.4% NaHCO<sub>3</sub> solution was infused for 20 min (black horizontal bar). The squares and the vertical bars respectively indicate the mean and the standard deviation of the EOG amplitude in Figures 1~3, 7 and 10.

EOG 振幅の変化を観察した。暗順応開始後 EOG 振幅が暗所定常値に達した後、暗順応を継続したままで 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 0.83 ml/kg を 5 分間で静注したところ EOG 振幅は徐々に減少し、静注終了後も減少し続け、静注開始後約 13 分（静注終了後約 8 分）で極小値をとった後に暗所定常値に近づいた。7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注による EOG 振幅の減少率は 18.1~23.5%、平均値±標準偏差は 21.2±1.8%であった（図 3）。7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液の浸透圧は  $1.33 \times 10^3$  mOsm/kg（実測値）であり、高浸透圧応答を誘起するに足る浸透圧をもつ。7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液

液静注に対する応答が高浸透圧作用によって修飾されるか否かについて明かにすることを目的として、上記と同一の男性正常被検者 3 名（26, 27, 36 歳）に 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液と等しい浸透圧をもつ果糖 8%・マンニトール 12% 混合水溶液（浸透圧実測値  $1.33 \times 10^3$  mOsm/kg）を静注し EOG 振幅の変化を観察し、7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注による EOG 振幅の変化と比較した。暗順応開始後 EOG 振幅が暗所定常値に達した後、暗順応を継続したままで果糖 8%・マンニトール

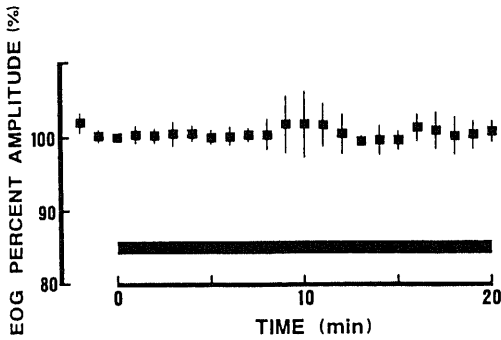


Fig. 2. 1.4% NaHCO<sub>3</sub> response in retinitis pigmentosa. 3.33 ml/kg of 1.4% NaHCO<sub>3</sub> solution was infused for 20 min (black horizontal bar).

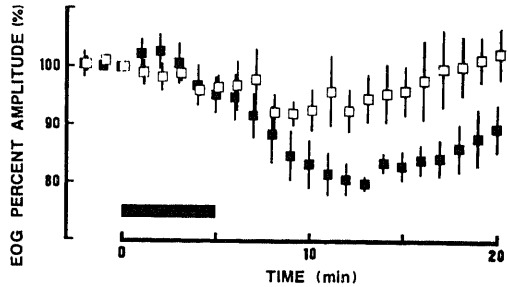


Fig. 3. The decrease in the standing potential of 6 eyes of 3 normal human subjects by an intravenous infusion of 7% NaHCO<sub>3</sub> solution ( $1.33 \times 10^3$  mOsm/kg, 50 ml, 5 min: ■) or hypertonic solution (mixed solution of 12% mannitol and 8% fructose;  $1.33 \times 10^3$  mOsm/kg, 50 ml, 5 min: □). Both solutions were infused intravenously (black horizontal bar) in darkness.

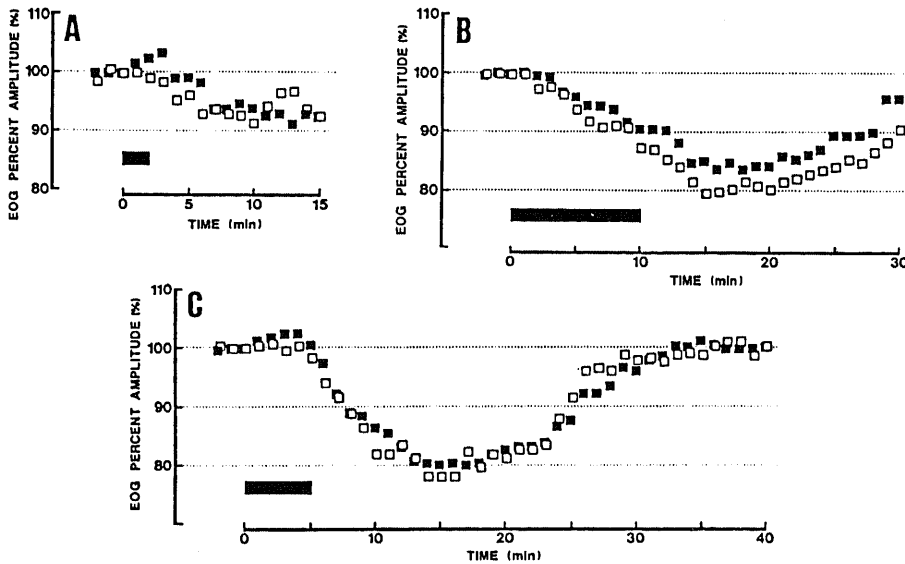


Fig. 4. The decrease in the standing potential of a normal subject by an intravenous infusion of 7% NaHCO<sub>3</sub> solution (black horizontal bar): (A) 0.33 ml/kg, 2 min, (B) 0.83 ml/kg, 10 min, (C) 0.83 ml/kg, 5 min: ■, right eye; □, left eye.

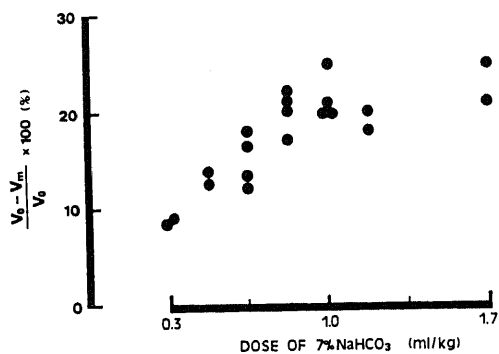


Fig. 5. Relationship between the amplitude of the decrease in the stading potential by an intravenous infusion of 7% NaHCO<sub>3</sub> ( $\frac{V_o - V_m}{V_o} \times 100$ , ordinate) and the dose of 7% NaHCO<sub>3</sub> per kg body weight (abscissa).  $V_o$ , the steady level of the standing potential attained 30 min after the start of dark adaptation (base value).  $V_m$ , the minimum amplitude of the stading potential after the onset of the infusion of 7% NaHCO<sub>3</sub> solution. All responses were obtained from a normal subject.

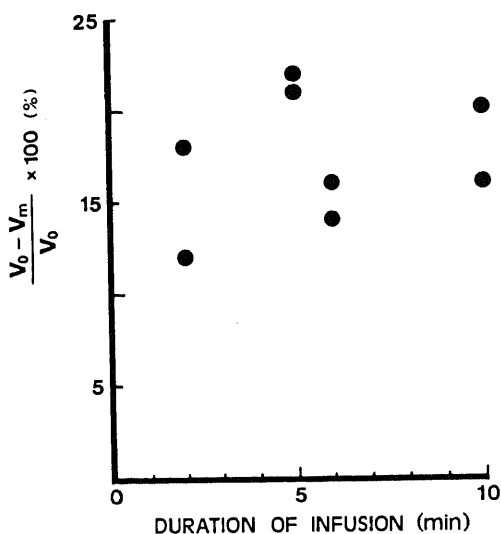


Fig. 6. Relationship between the amplitude of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response ( $\frac{V_o - V_m}{V_o} \times 100$ , ordinate) and the duration of infusion (abscissa). The dose of 7% NaHCO<sub>3</sub> solution was 0.83 ml/kg in each case. All responses were obtained from a normal subject.

12%混合溶液 0.83 ml/kg を 5 分間で静注したところ EOG 振幅は徐々に減少し、静注開始後約 9 分で極小値をとった後に暗所定常値まで回復した。EOG 振幅の減少率は 4.1~11.2%、平均値±標準偏差は  $8.2 \pm 2.4\%$  であった (図 3)。要するに 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注による EOG 振幅の変化と、7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液と等しい浸透圧をもつ果糖 8%・マンニトール 12%混合水溶液静注による EOG 振幅の変化とは、以下の 2 点において異なっていた。第 1 に EOG 振幅が極小となるまでに要する時間は果糖 8%・マンニトール 12%混合水溶液静注では約 9 分であったのに対し、7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注では約 13 分であったこと、および第 2 に各時点における EOG 振幅の減少は静注開始後 9 分以後では果糖 8%・マンニトール 12%混合水溶液静注よりも 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注において有意 ( $p < 0.05$ , paired t-test) に大きかったことである。以下では 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注による EOG 振幅の減少を 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と呼ぶこととする。

7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を臨床応用するにあたり 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液の負荷条件を定める必要がある。そこで 25 歳の男性正常被検者に静注量および静注速度を変えて 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を静注し EOG 振幅の変化を観察した。暗順応開始後 EOG 振幅が暗所定常値に達した後、暗順応を継続したままで 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 0.33~1.67 ml/kg を 1~10 分間で静注した。いずれの静注量でも EOG 振幅は減少し、その後暗所定常値に回復した。その一例を図 4 に示す。7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液の静注量と EOG 振幅の減少率の間には静注量 0.83 ml/kg までの範囲では正の相関があるように見え、静注量が 0.83 ml/kg を越えると EOG 振幅の減少率は飽和するようになった (図 5)。つぎに

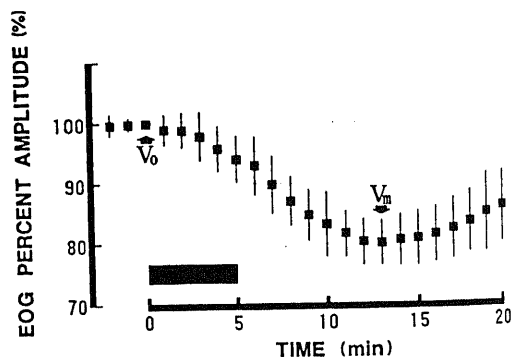


Fig. 7. Mean and standard deviation of the EOG percent amplitude of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response in 70 eyes of 45 normal subjects. The dose of 7% NaHCO<sub>3</sub> solution was 0.83 ml/kg for 5 min (black horizontal bar).

静注量を 0.83 ml/kg と定め静注継続時間を 2, 5, 6 および 10 分と変化させたが, EOG 振幅の減少率は 12.3~22.0% であり, 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 0.83 ml/kg の静注継続時間と EOG 振幅の減少率の間には相関はないように見えた (図 6). 以下では 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を誘起する負荷条件として, 十分な大きさの応答が得られる範囲内で最小の静注量である 0.83 ml/kg の 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を 5 分間で静注する方法を採用し, 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注後の EOG 振幅の減少率を 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさと表記し, 臨床応用を試みた.

III. 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答, 正常値の推定 (図 7~9)

正常被検者 45 例 70 眼 (男性 24~65 歳, 29 例 46 眼, 女性 25~70 歳, 16 例 24 眼) において 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を記録した. 暗順応開始後 EOG 振幅が暗所定常値に達した後, 暗順応を継続したままで 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 0.83 ml/kg を 5 分間で静注した. いずれの被検者でも EOG 振幅は減少し, 静注開始後約 13 分で極小値をとった後, 徐々に暗所定常値に近づいた (図 7). 被検者の年齢と 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさとの間には相関は見られなかった (図 8). 10 歳毎に区分した各年齢階級の 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの平均値には有意差は見られなかった. 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの最小値, 最大値, 平均値, 標準偏差および変異係数は男性 29 例 46 眼ではそれぞれ 16.2%, 29.6%, 21.8%, 3.2% および 0.15 であり, 女性 16 例 24 眼ではそれぞれ 15.6%, 31.2%, 22.2%, 3.6% および 0.16 であり, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの平均値には男女間で有意差は見られなかった. 男女ともに 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの分布は  $\chi^2$  検定によれば正規分布に適合するよう見えた (図 9A, 9B). 男

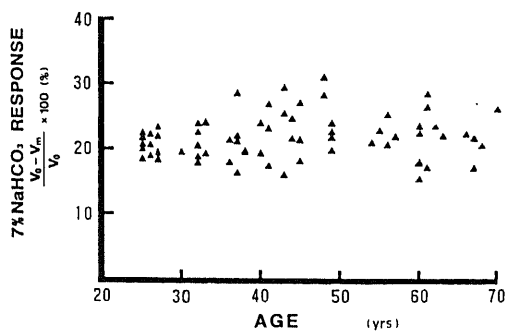


Fig. 8. The amplitude of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response ( $\frac{V_o - V_m}{V_o} \times 100$ , ordinate) plotted against age (normal subjects). The dose of 7% NaHCO<sub>3</sub> solution was 0.83 ml/kg for 5 min. Seventy eyes of 45 normal subjects were examined.

女合せて 45 例 70 眼における 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの最小値, 最大値, 平均値, 標準偏差および変異係数はそれぞれ 15.6%, 31.2%, 21.9%, 3.4% および 0.15 であった. 上記 70 眼における 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの分布は  $\chi^2$  検定によれば正規分布に適合するよう見えた (図 9C) ので, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の

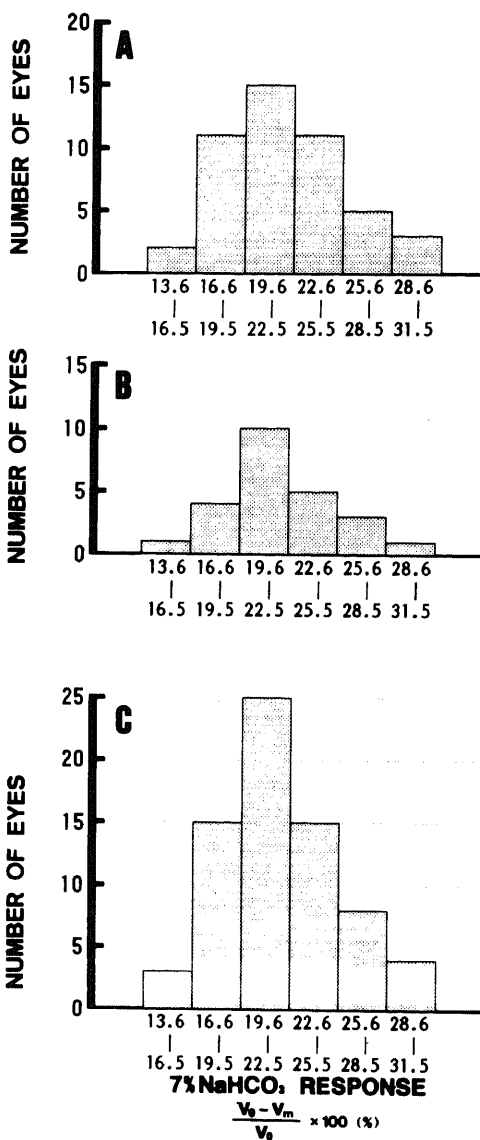


Fig. 9. Histogram of the amplitude of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response ( $\frac{V_o - V_m}{V_o} \times 100$ ). (A) Male (46 eyes of 29 subjects). (B) Female (24 eyes of 16 subjects). (C) Total (70 eyes of 45 subjects). The dose of 7% NaHCO<sub>3</sub> solution was 0.83 ml/kg for 5 min.

大きさの正常範囲は15.2~28.6% (平均値 $\pm 2 \times$ 標準偏差)と推定された。

#### IV. 数種の疾患における7%NaHCO<sub>3</sub>応答(表1)

##### 1. 原発性網膜色素変性症9例18眼(表2, 図10)

原発性網膜色素変性症9例18眼(表2)では, 眼底においては赤道部から周辺部にかけて多数の骨小体様黒色素斑が見られ, 網膜血管の狭細化が検知された。視野の障害として, 種々の程度の同心性狭窄が見られた。矯正視力は眼前手動弁 $\sim 1.5$ にわたっていた(表2)。ERG(a波, b波と律動様小波)は18眼中15眼(症例1-1~1-7および1-8の左眼)で消失型であり, 残る3眼(症例1-8の右眼と1-9)ではsubnormalであった。EOGL/D比は14眼(症例1-1~1-5, 1-7の右

眼, 1-8, 1-9の左眼)で正常下限1.43未満であった。原発性網膜色素変性症の7%NaHCO<sub>3</sub>応答および高浸透圧応答を図10に示す。原発性網膜色素変性症では, 7%NaHCO<sub>3</sub>応答および高浸透圧応答は18眼すべてにおいて減弱していた。原発性網膜色素変性症9例18眼の7%NaHCO<sub>3</sub>応答の大きさは18眼すべてにおいて11.9%(正常対照群の平均値 $-3 \times$ 標準偏差)以下で, その平均値 $\pm$ 標準偏差は $5.9 \pm 3.3\%$ であり, 正常対照群の平均値21.9%に比して有意に低下していた( $p < 0.001$ )。原発性網膜色素変性症9例18眼の高浸透圧応答の大きさの平均値 $\pm$ 標準偏差は $9.7 \pm 6.6\%$ であり, 正常対照群の平均値33.9%に比して有意に低下していた( $p < 0.001$ )。

Table 2. Visual functions in 18 eyes of 9 cases of retinitis pigmentosa

Case No./ Age(yrs)/ Sex	Corrected visual acuity	Visual field V/4 isopter		ERG	EOG				
		Nasal	Temporal (degrees)		Base value ( $\mu$ V)	L/D	Hyperosmolarity response(%)	7%NaHCO <sub>3</sub> response(%)	
1-1/66/F	R 0.5	5	5	} non-recordable	265	1.01	7.5	2.8	
	L 0.7	5	5		400	1.03	5.0	1.2	
1-2/58/M	R 0.1	5	10		245	1.13	0.0	3.6	
	L 0.01				260	1.13	3.8	0.0	
1-3/55/M	R 0.1	5	5		225	1.10	4.4	5.6	
	L 0.1	5	10		215	1.00	9.3	3.0	
1-4/54/M	R 0.5	40	25		446	1.13	14.3	8.1	
	L 0.5	40	60		449	1.12	18.4	7.7	
1-5/40/F	R 0.6	60	70		688	1.32	19.1	11.6	
	L 0.4	70	80		666	1.20	4.2	5.2	
1-6/34/F	R 0.4	5	5		400		3.8	5.6	
	L 0.3	5	5		505		6.9	4.2	
1-7/43/F	R 1.2	30	40		413	1.35	17.6	11.5	
	L 1.5	30	30		445	1.51	20.8	8.9	
1-8/51/M	R 0.5	70	80		subnormal	485	1.18	16.5	8.0
	L hand movement				non-recordable	240	0.89	0.0	1.9
1-9/50/F	R 0.5	60	80		subnormal	675	1.55	10.2	8.4
	L 1.5	65	80		subnormal	638	1.38	12.7	8.7

The visual fields were measured with the Goldmann perimeter. M, F, R and L indicate respectively male, female, right and left eye in Tables 2~4. ERG, electroretinogram; EOG, electro-oculogram; L/D, light peak/dark trough ratio.

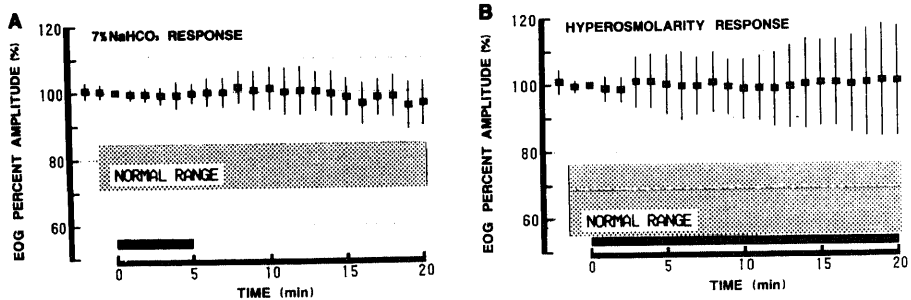


Fig. 10. The 7% NaHCO<sub>3</sub> response (A) and the hyperosmolarity response (B) in retinitis pigmentosa. The 7% NaHCO<sub>3</sub> solution or hypertonic solution was intravenously infused (black horizontal bar) in Figures 10 and 12~14. The shaded area indicates the normal range of the response in Figures 10 and 12~14.



## 2. 原田病 7 例 14 眼 (表 3, 図 11)

発病時年齢 25~49 歳の原田病 7 例を対象とした (表 3). 全例とも眼の遺伝性変性疾患の家族歴はなく, 糖尿病の既往はなく, ± 4 D を越える屈折異常はなかった. 発病時の眼底所見には, 後極部にいくつかの限局性浸出性網膜剝離を認めたもの (症例 2-1 および 2-2), および上記の後極部所見に加え視神経乳頭の発赤と境界不鮮明化および乳頭周囲の限局性浸出性網膜剝離も認められたもの (症例 2-3~2-7) があつた. 蛍光眼底造影検査では, 限局性浸出性網膜剝離領域に多数の拡大する斑状蛍光漏出斑が出現し, 互いに融合し, 剝離部全体にひろがった. 脳脊髄液検査では, 細胞数増加 (20/3~311/3, 主に単核細胞) が大多数 (症例 2-2~2-6) でみられたが, 髄液蛋白量は症例 2-4 および 2-6 を除いて正常範囲内にあつた. 全症例ともに発病第 7~50 日からステロイド大量投与療法が開始された (初回量プレドニソロン換算で 1330~2370 mg). 7 例ともステロイド療法によく反応して, 網膜剝離および炎症所見は軽減し, 視力は改善した (表 3).

症例 2-1 では発病第 14, 15 日と眼底の色素脱出が生じ始めた発病第 190, 191 日に高浸透圧応答および 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を観察した. 両時点とも前者は正常範囲内にあつたが, 後者は減弱していた.

症例 2-2 では発病後約 40 日経過し, 初期の眼底の異常所見が消失した時期に高浸透圧応答および 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を観察したところ, 前者は両眼とも正常範囲内であつたが, 後者は両眼とも減弱していた.

症例 2-3 は発病後約 75 日経過し, 眼底の色素脱出が生じ始めた時期に L/D 比, Diamox 応答, 高浸透圧応

答および 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を観察した. Diamox 応答は両眼とも正常, L/D 比および高浸透圧応答は左眼で減弱していたが, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は両眼とも減弱していた.

症例 2-4 は発病後約 130 日経過し, 眼底はわずかに夕焼け状を呈していた. L/D 比, 高浸透圧応答および Diamox 応答は正常範囲内であつたが, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は減弱していた.

症例 2-5 ではステロイド大量投与療法開始前で視神経乳頭の発赤と境界不鮮明化および後極部に数か所の限局性浸出性網膜剝離を認めた時期 (発病第 7, 8 日), 発病第 45, 46 日および第 100 日に高浸透圧応答ないし 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を観察した. 高浸透圧応答はすべての時点において正常範囲内であつたが, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は初回の右眼を除き減弱していた.

症例 2-6 では発病第 20, 22 日および初期の眼底の異常所見が消失した発病第 60, 62 日に高浸透圧応答および 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を, 眼底の色素脱出が見られはじめた発病第 172, 180 日および 195 日に高浸透圧応答, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答および Diamox 応答を観察した. 各時点において 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答のみが減弱していた.

症例 2-7 ではステロイド大量投与療法開始前で後極部に数か所の限局性浸出性網膜剝離を認めた時期 (発病第 5, 6, 7 日) および初期の眼底の異常所見が消失した発病第 50, 51, 52 日に高浸透圧応答, Diamox 応答および 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を観察した. 発病初期には Diamox 応答のみが異常を呈したが, 初期の眼底の異常所見が消失した時期には 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答のみが減弱していた. 高浸透圧応答はすべての時点において正常範囲内であつた.

図 11 に上記症例のべ 24 眼の 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさを縦軸に, 高浸透圧応答の大きさを横軸に示す. 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさ (図 11 の縦軸) は 24 眼中 21 眼で異常であつた. 他方, 高浸透圧応答の大きさ (図 11 の横軸) は 24 眼中 1 眼でのみ異常であつた. 高浸透圧応答が正常であつた 23 眼中 21 眼では 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は異常であつた. また 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が正常かつ高浸透圧応答が異常であつた症例は見られなかった.

## 3. 網膜色素線条症 2 例 4 眼 (図 12)

症例 3-1 (58 歳男性) は両眼の視神経乳頭を取り囲む色素輪から赤褐色の線条が放射状に配列していた他には眼底には異常所見は認められなかった. 皮膚生検にて弾力線維性仮性黄色腫が証明されたため, Grönblad-Strandberg 症候群と診断された. 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答および高浸透圧応答は右眼で減弱して

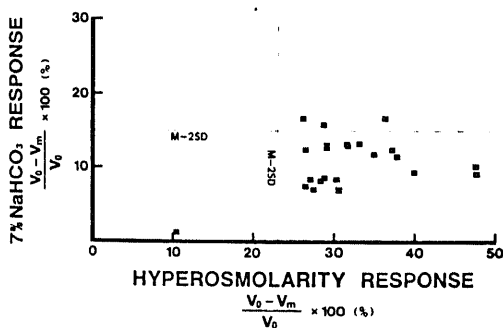


Fig. 11. Relationship between the amplitude of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response ( $\frac{V_0 - V_m}{V_0} \times 100$ , ordinate) and the hyperosmolarity response in Harada's disease (Table 4). M and SD indicate respectively the mean and the standard deviation in normal control subjects in Figures 11 and 15.

Table 3. Ocular findings and visual functions in 14 eyes of 7 cases of Harada's disease

Case No./ Age(yrs) at onset/Sex	Days after onset	Corrected visual acuity	Ocular findings	Cerebrospinal fluid		Base value ( $\mu$ V)	L/D	Hyper- osmolarity response(%)	7%NaHCO <sub>3</sub> response (%)	Diamox response (%)	
				cells (/mm <sup>3</sup> )	protein						
2-1/39/M	R 14	0.3	retinal detachment choroiditis	0/3	normal	963	2.27	30.5 27.4	7.0*		
	L 14	0.3				913					
	R 15	0.3				988					
	L 15	0.3				788					
	R 190	1.2	depigmentation in fundus			500		47.5 47.6	10.3*		
	L 190	1.2				513					
	R 191	1.2				606					
	L 191	1.2				544					
2-2/25/M	R 40	1.0	no abnormal finding	29/3	normal	575	1.84 1.62	28.8 37.7	8.7*	11.5*	
	L 40	1.0				650					
	R 43	1.0				736					
	L 43	1.0				763					
2-3/49/F	R 75	1.2	depigmentation in fundus	171/3	normal	625	2.15 1.12	26.4 10.4*	12.5*	41.1 32.2	
	L 75	0.8				625					
	R 76	1.2				640					
	L 76	0.8				420					
	R 82	1.2				630					
	L 82	0.8				425					
2-4/44/F	R 104	1.2	depigmentation in fundus	311/3	increased (70mg/dl)	581	2.00 2.07	34.8 31.5	11.8*	13.2*	
	L 104	1.2				713					
	R 133	1.2				450					
	L 133	1.2				647					
	R 140	1.2				569					
	L 140	1.2				620					
2-5/26/F	R 7	1.0	choroiditis retinal detachment papilledema	212/3	normal	863		36.2 26.4	16.7	7.5*	
	L 7	0.7				1088					
	R 8	1.0				1050					
	L 8	0.7				1000					
	R 45	1.5	almost normal			705		27.0 29.1	8.5*	13.1*	
	L 45	1.5				875					
	R 46	1.5				588					
	L 46	1.5				813					
	R 100	1.5	almost normal			678		31.6 30.2	11.1*	9.6*	
	L 100	1.5				781					
	2-6/42/M	R 20	0.6	choroiditis retinal detachment papilledema iridocyclitis	20/3	increased (50mg/dl)	575		28.3 39.8	8.2*	9.4*
		L 20	0.5				550				
R 22		0.6	763								
L 22		0.5	731								
R 60		1.5	chorioretinal atrophy iridocyclitis			700		37.1 33.0	12.5*	13.3*	
L 60		1.5				844					
R 62		1.5				606					
L 62		1.5				700					
R 172		1.5	depigmentation in fundus			693		31.6 30.2	13.0*	8.5*	
L 172		1.5				925					
R 180		1.5				719					
L 180		1.5				888					
R 195		1.5				636					
L 195		1.5	634								
2-7/49/F		R 5	0.8	choroiditis retinal detachment	2/3	normal	700		26.1 28.7	16.7	15.9
	L 5	1.5	740								
	R 6	0.8	744								
	L 6	1.5	850								
	R 7	0.8	almost normal			1050		29.1 30.5	12.8*	7.1*	
	L 7	1.5				1100					
	R 50	1.5				889					
	L 50	1.5				859					
	R 51	1.5				767		30.5			
	L 51	1.5				747					
	R 52	1.5				741					
	L 52	1.5				800					

Symbol (\*) indicates that response was reduced below mean  $-2 \times$  standard deviation in normal control subjects.

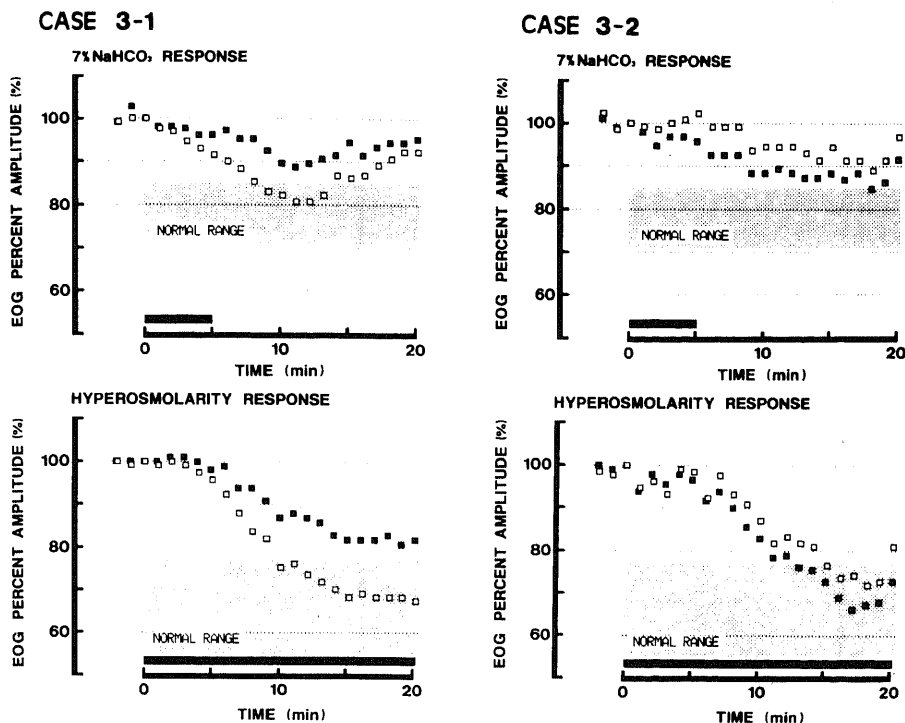


Fig. 12. The 7% NaHCO<sub>3</sub> response and the hyperosmolarity response in angioid streaks: ■, right eye, □, left eye.

いたが、左眼では正常範囲内であった。L/D比および Diamox 応答は両眼とも正常範囲内であった(図 12 左)。

症例 3-2 (67 歳女性) の左眼は後極部に 4 乳頭径大の陳旧性漿液性網膜剝離を呈していた。右眼は視神経乳頭を取り囲む色素輪から赤褐色の線条が放射状に配列していたが、黄斑部病変は認められなかった。7% NaHCO<sub>3</sub> 応答および L/D 比は左眼で減弱していたが、高浸透圧応答および Diamox 応答は両眼とも正常範囲内であった(図 12 右)。

4. 裂孔原性網膜剝離 2 例 2 眼 (図 13)

症例 4-1 は左眼耳側に 2 象限に限局する裂孔原性網膜剝離を認め、右眼下方赤道部および上方赤道部に格子状網膜変性を呈した。両眼とも -3.75 D の屈折異常を認めた。7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は両眼とも減弱していたが、高浸透圧応答は左眼でのみ減弱していた(図 13 左)。

症例 4-2 は右眼下方に 2 象限に限局する裂孔原性網膜剝離を呈したが、左眼には検眼鏡的異常所見は認められなかった。右眼 -1.25 D、左眼 -2.0 D の屈折異常を認めた。7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は両眼で異常を呈したが、高浸透圧応答は右眼でのみ減弱していた(図 13

右)。

5. 眼球内鉄片異物 2 例 2 眼 (図 14)

症例 5-1 では左眼下鼻側網膜上に鉄片異物を認め、異物の周囲に約 2 乳頭径の漿液性網膜剝離を呈していた。蛍光眼底造影検査では、漿液性網膜剝離に一致して色素漏出が見られたが、その他の部位には異常所見は見られなかった。受傷 9 日後に ERG を、11 日後に L/D 比および 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を、13 日後に高浸透圧応答を観察した(図 14A)。左眼 ERG<sub>b</sub> 波の頂点潜時は延長し、その振幅は増大していた。7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は左眼で減弱していたが、L/D 比および高浸透圧応答は両眼ともに正常であった。受傷 13 日後に硝子体切除術、異物摘出術、眼内光凝固術を施行した。術後第 16 日に ERG を、術後第 17 日に 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を、術後第 18 日に L/D 比および高浸透圧応答を観察した(図 14B)。左眼 ERG<sub>b</sub> 波の頂点潜時は延長していたが、その振幅は正常であった。左眼 ERG 律動様小波の頂点潜時 (O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>) は延長し、その振幅 (O<sub>1</sub>, ΣO) は減弱していた。左眼の 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は減弱していたが、L/D 比および高浸透圧応答は両眼ともに正常範囲内であった。

症例 5-2 では右眼上鼻側瞳孔縁虹彩上に鉄片異物を

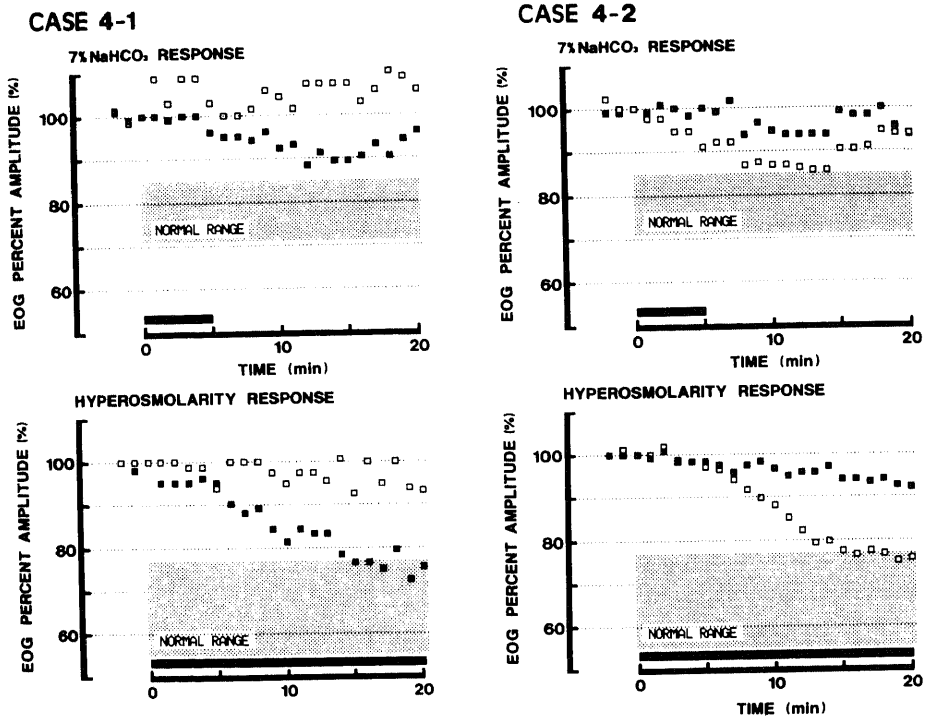


Fig. 13. The 7%  $\text{NaHCO}_3$  response and the hyperosmolarity response in unilateral rhegmatogenous retinal detachment: ■, right eye; □, left eye. In case 4-1, retinal detachment was present in the left eye and latticed retinal degeneration was observed in the right eye. In case 4-2, retinal detachment was present in the right eye and no retinal degeneration was observed in the left eye.

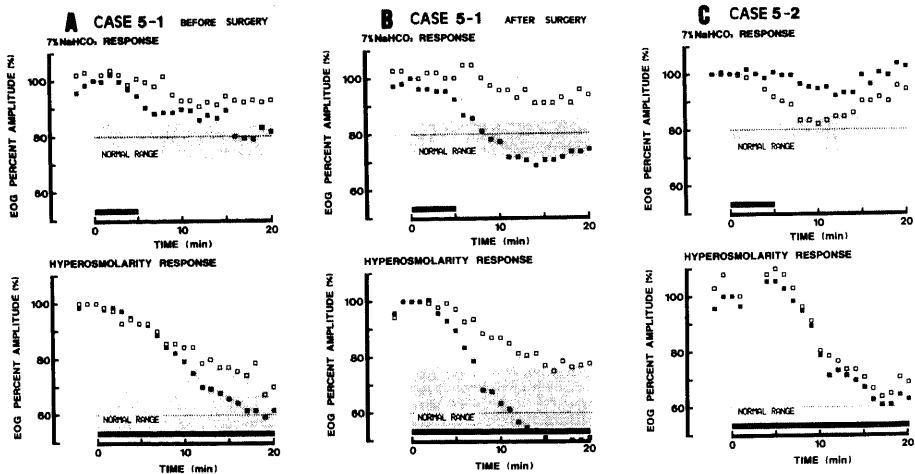


Fig. 14. The 7%  $\text{NaHCO}_3$  response and the hyperosmolarity response in cases of an intraocular iron-containing foreign body: ■, right eye, □, left eye. In case 5-1, a foreign body was present on the retina in the left eye. The 7%  $\text{NaHCO}_3$  response and the hyperosmolarity response were recorded before (A) and after (B) surgical removal of the foreign body. In case 5-2, a foreign body was present on the iris of the right eye. The 7%  $\text{NaHCO}_3$  response and the hyperosmolarity response were recorded before surgical removal.

認めた。右眼前房内炎症所見以外には検眼鏡的異常所見は認めなかった。左眼の7% NaHCO<sub>3</sub> 応答, 両眼の高浸透圧応答, Diamox 応答, L/D 比および ERG (律動様小波, b 波) はすべて正常範囲内であったが, 右眼の7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は減弱していた (図 14C)。

6. 水晶体摘出術前および術後 5 例 5 眼 (表 4, 図 15)

片眼に囊外摘出術 (extracapsular cataract extraction, ECCE), 囊外摘出術+眼内レンズ (intraocular lens, IOL) 移植術 (ECCE+IOL) または超音波乳化吸引術 (Kelman's phacoemulsification, KPE) を施行された症例を対象とし, 手術前と手術後 1 週間ないし 2 週間の時点において高浸透圧応答と 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を記録した。全例とも術前 3 時間の間に 0.5% インドメタシン (インドメロール®, 武田薬品) を 5~6 回点眼された。各症例の年齢, 術前, 術後の視力, 高浸透圧応答の大きさおよび 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさを表 4 に示す。高浸透圧応答, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答ともに術前は全例両眼とも正常範囲内であった。被手術眼の 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は KPE を施行した症例 6-1 では術後も正常範囲にとどまったが, 他の 4 例では術後正常下限未満に減弱した (図 15A)。被手術眼の 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの平均値±標準偏差は, 術前の 22.2±3.4% から術後には 11.3±5.5% へと有意に低下した ( $p < 0.005$ )。被手術眼の高浸透圧応答は KPE を施行した症例 6-4 で術後減弱したが, 他の 4 例では術後も正常範囲にとどまった (図 15B)。被手術眼の高浸透圧応答の大きさの平均

値±標準偏差は, 術前は 38.2±2.4%, 術後は 32.8±10.2% であり, 手術前後で有意差は見られなかった。手術を受けていない他眼では術前術後を通じ 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさ, 高浸透圧応答の大きさともに全て正常範囲内にあり, その平均値には手術前後で有意差は見られなかった (図 15C, D)。

## 考 察

ネコでは 1.4% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を静注すると, 網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 層の主に脈絡膜側の HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 濃度 ([HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]) が増加することによって RPE 細胞の主に apical 膜が脱分極して眼球常存電位は低下することを第 1 編<sup>5)</sup>で明らかにし, この現象を 1.4% NaHCO<sub>3</sub> 応答と名付けた。上述から 1.4% NaHCO<sub>3</sub> 応答は主に RPE 層に起源を有する応答であり, RPE 機能を反映することが推測される。本編では正常人眼においても 1.4% NaHCO<sub>3</sub> 応答は発現し (図 1), また RPE と視細胞の変性を主病変とする網膜色素変性症<sup>5)</sup>患者眼では 1.4% NaHCO<sub>3</sub> 応答は消失することが明らかにされた (図 2)。すなわち, 1.4% NaHCO<sub>3</sub> 応答がヒトにおいても認められ, ヒトでも RPE 層の活動を反映することを上記臨床所見は示唆している。

1.4% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液は 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (メイロン®, 大塚製薬) に注射用蒸留水を加えることによって調製されたものであり, その浸透圧は温血動物の血漿とほぼ等張である。一方 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液の浸透圧が  $1.33 \times 10^3$  mOsm/kg (実測値) であること

Table 4. Visual functions in 10 eyes of 5 cases before and after cataract surgery

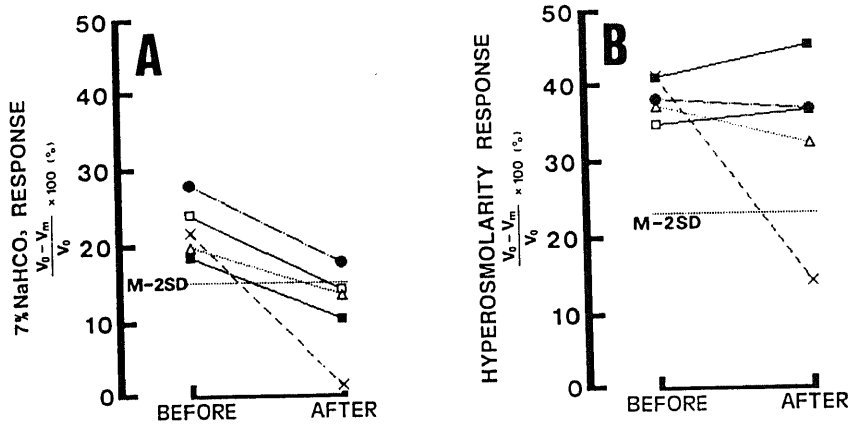
Case No./ Age(yrs)/ Sex	Surgical procedure	Corrected visual acuity		Base value ( $\mu$ V)		Hyperosmolarity response(%)		7%NaHCO <sub>3</sub> response(%)	
		before	after	before	after	before	after	before	after
Surgically treated eyes									
6-1/60/F	ECCE+IOL	hand movement	0.6	520	345	40.7	44.9	18.3	10.1*
6-2/60/M	ECCE+IOL		0.15	763	850	34.6	36.3	23.8	14.0*
6-3/38/M	ECCE		0.2	669	281	37.0	32.0	19.6	13.3*
6-4/36/M	KPE		0.2	593	355	41.0	14.1*	21.5	1.4*
6-5/37/M	KPE		0.01	485	315	37.9	36.5	27.8	17.5
Untreated fellow eyes									
6-1/60/F			1.0	525	585	38.3	43.2	15.2	17.1
6-2/60/M			0.9	731	713	36.8	33.3	22.6	19.3
6-3/38/M			1.5	694	744	32.0	34.8	19.8	24.4
6-4/36/M			0.6	525	555	35.4	30.8	18.1	17.1
6-5/37/M			1.0	470	480	37.2	40.0	28.7	37.5

The base value, the hyperosmolarity response and the 7%NaHCO<sub>3</sub> response were recorded before and 1~2 weeks after surgical treatment. Symbol (\*) indicates that response was reduced below mean  $-2 \times$  standard deviation in normal control subjects. ECCE, extracapsular cataract extraction; IOL, intraocular lens implantation; KPE, Kelman's phacoemulsification.

から、7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注は NaHCO<sub>3</sub> および高浸透圧の両者の作用によって眼球常存電位を変化させ、単に 1.4% NaHCO<sub>3</sub> 応答とも高浸透圧応答（高張液静注による眼球常存電位の低下）とも相異なる応答を生じさせる可能性がある。実際、7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を静注すると EOG 振幅は減少し（図 3, 4, 7）、その減少率は 1.4% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注の場合（図 1）よりも大きかった。また 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注による EOG 振幅の変化と、7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液と等しい浸透圧をもつ単なる高張液（果糖 8%・マンニトール 12% 混合水溶液、浸透圧実測値  $1.33 \times 10^3$

mOsm/kg）同量静注による EOG 振幅の変化とは、以下の 2 点において異なっていた。第 1 に EOG 振幅が極小となるまでに要する時間は果糖 8%・マンニトール 12% 混合水溶液静注では約 9 分（図 3）であったのに対し、7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液では約 13 分（図 3）であり、7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注による EOG 振幅が極小となるまでに要する時間は 1.4% NaHCO<sub>3</sub> 応答における EOG 振幅が極小となるまでに要する時間（約 14 分、図 1）とほぼ等しかったこと、および第 2 に各時点における EOG 振幅の減少は静注開始後 9 分以後では果糖 8%・マンニトール 12% 混合水溶液静注よりも

## SURGICALLY TREATED EYES



## UNTREATED FELLOW EYES

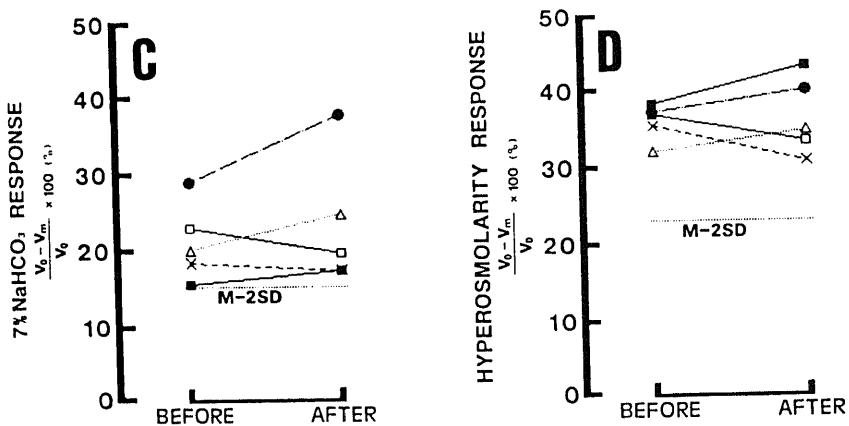


Fig. 15. The amplitude of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response and the hyperosmolarity response before and after cataract surgery: ■, case 6-1; □, case 6-2; △, case 6-3; ×, case 6-4; ●, case 6-5 (Table 4). Surgically treated eyes (A, B). Untreated fellow eyes (C, D).

7% NaHCO<sub>3</sub>水溶液静注において有意に大きかった(図3)ことである。これらの2点の相違によって7% NaHCO<sub>3</sub>水溶液静注による眼球常存電位低下は単なる高浸透圧応答とみなされるべき現象ではなく、少なくともNaHCO<sub>3</sub>に密接に関係する現象をも含み、両者がともに関与することによって発現したものであることが推測される。以上から7% NaHCO<sub>3</sub>水溶液静注によって眼球常存電位あるいはEOG振幅が低下する現象を7% NaHCO<sub>3</sub>応答と命名することにする。

7% NaHCO<sub>3</sub>応答の発生機序に関する可能な説明の一部についてふれたい。第1編<sup>53)</sup>にて1.4% NaHCO<sub>3</sub>応答がRPE層の主に脈絡膜側[HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]増大によるRPE細胞のapical膜の脱分極に関連することを明らかにした。また7% NaHCO<sub>3</sub>水溶液はNa<sup>+</sup>とHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>をそれぞれ833 mEq/l含む。Steinbergら<sup>57)</sup>によれば脈絡膜側[Na<sup>+</sup>]増大によりRPE・脈絡膜標本の視細胞側と脈絡膜側との間に生じる電位差(trans-epithelial potential, TEP)は変化しないといい、また第1編<sup>53)</sup>によれば脈絡膜側[HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]増大によりTEPは低下することから勘案するに、TEP低下を表す7% NaHCO<sub>3</sub>応答は少なくとも脈絡膜側[HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]増大によるRPE細胞のapical膜の脱分極を反映すると推測される。一方、高浸透圧応答はRPE細胞のbasal膜の過分極によって生じると向ら<sup>24)~26)</sup>は報告した。このように7% NaHCO<sub>3</sub>応答と高浸透圧応答はともにRPE層に関連し、眼球常存電位が低下する現象であるが、前者はRPE細胞の少なくともapical膜に、後者はRPE細胞のbasal膜に関連するという点で相違する。したがって7% NaHCO<sub>3</sub>応答に高浸透圧応答とNaHCO<sub>3</sub>そのものによって誘起される応答(1.4% NaHCO<sub>3</sub>応答と同質の応答)の両者が関与しているとすれば、7% NaHCO<sub>3</sub>応答はRPE層に由来し、RPE細胞のapical膜とbasal膜の両者に関連する応答として発現することが示唆される。この推論はさらに以下に述べる本研究で得られた所見によっても支持される。すなわち、第1に網膜色素変性症では高浸透圧応答および7% NaHCO<sub>3</sub>応答はともに消失していたこと(図10)、第2に高浸透圧応答が正常であっても7% NaHCO<sub>3</sub>応答が減弱している場合があること(表1)、しかし第3に高浸透圧応答が正常である場合には7% NaHCO<sub>3</sub>応答が減弱しても完全に消失することはないことである。この3点の臨床所見によっても、7% NaHCO<sub>3</sub>応答には高浸透圧応答とNaHCO<sub>3</sub>に対する応答の両者が関与することが示唆される。上記のごとき7% NaHCO<sub>3</sub>応答の質的特徴に加え、7% NaHCO<sub>3</sub>応答は1.4% NaHCO<sub>3</sub>応答に比べ少量の静注量でより大きな応答が得られる(図

1, 7)という特徴を有し、この点は臨床応用する際には重要である。要するに7% NaHCO<sub>3</sub>応答は高浸透圧応答とも1.4% NaHCO<sub>3</sub>応答とも異なる性質をもつ薬物誘発応答としてRPE層の臨床機能検査法に應用可能であると考えられる。以下では若干の眼疾患において7% NaHCO<sub>3</sub>応答を観察し既存のRPE機能検査法(主に高浸透圧応答<sup>13)~20)41)~52)</sup>との差異を中心に考察してみたい。

原発性網膜色素変性症18眼(表2)では検討したすべてにおいて7% NaHCO<sub>3</sub>応答は正常対照群における平均値(M)-3×標準偏差(SD)(11.9%)未満の高度の異常を呈した(図10)。高浸透圧応答は検討した18眼すべてにおいて減弱し(図10)、これは真館の報告<sup>20)</sup>に符合する。原発性網膜色素変性症の主病変部位は組織学的に視細胞およびRPEに存在することが知られている<sup>56)</sup>。原発性網膜色素変性症における7% NaHCO<sub>3</sub>応答の高度の異常(図10, 表2)は7% NaHCO<sub>3</sub>応答がRPE層に由来することを裏付ける新しい所見と考えられる。L/D比が正常範囲内であった症例(1-7左眼および1-9右眼, 表2)においても、7% NaHCO<sub>3</sub>応答は著しく減弱していた。また視力、視野の障害が著しくない症例(1-5右眼および1-7, 表2)では高浸透圧応答はM-3SD~M-2SD(17.5%~22.9%)の範囲にとどまる異常であったのに対し、7% NaHCO<sub>3</sub>応答はいずれもM-3SD(11.9%)未満の高度の異常を示した。真館<sup>20)</sup>によれば網膜色素変性症において高浸透圧応答を用いるとL/D比よりも高頻度にRPE層の異常を検出できるというが、上述のごとく、7% NaHCO<sub>3</sub>応答を用いれば高浸透圧応答よりもさらに鋭敏に網膜色素変性症におけるRPE層の異常をとらえることができると考えられる。

原田病では眼底の色素脱出の所見が進行する時期に高浸透圧応答が減弱するという<sup>46)47)</sup>。本編における原田病の高浸透圧応答は眼底の色素脱出が進行してきた症例2-3の左眼でのみ異常であった(表3, 図11)。またL/D比は今回観察した範囲では症例2-3の左眼を除いたすべてにおいて正常であった(表3)。これに対し、7% NaHCO<sub>3</sub>応答は発病早期より異常を呈し、かつ7% NaHCO<sub>3</sub>応答が正常に復した症例はなかった(表3)。前述のごとく、7% NaHCO<sub>3</sub>応答はRPE層の活動を反映する。生井ら<sup>58)</sup>によれば原田病初発期のRPEに光頭的形態学的変化は検出されないとされるが、原田病において早期より7% NaHCO<sub>3</sub>応答が異常を呈していたという本編の成績は、RPEに形態学的に異常が検出されなくても機能的異常が起こり得ることを示唆する。原田病において7% NaHCO<sub>3</sub>応答が発病早期より異常を呈したという本編の所見は、原田

病では発病早期から7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を用いることによってRPE層機能検査法として知られる高浸透圧応答やL/D比ですら果たし得ないようなRPE層の機能失調をも検知し得ることを示す電気生理学的新知見と考えられる。

網膜色素線条症はBruch膜の変性断裂を主病徴とするとされる<sup>59)</sup>。しかしBruch膜のみならずRPE層にも組織学的異常を認めることがあるという<sup>59)</sup>から、網膜色素線条症の症例においてRPE層の障害が高度になれば7% NaHCO<sub>3</sub> 応答ないし高浸透圧応答が減弱し得る<sup>20)</sup>であろう。実際に症例3-1の右眼では7% NaHCO<sub>3</sub> 応答および高浸透圧応答が、症例3-2の左眼では7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が異常であった。症例3-2の左眼において高浸透圧応答が正常範囲内であったにもかかわらず7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が減弱していたことは、網膜色素線条症において7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が高浸透圧応答よりも鋭敏にRPE層の失調を検出できる場合があることを示す。

片眼性裂孔原性網膜剝離のRPEの失調に関し、真舘<sup>20)</sup>は剝離眼において高浸透圧応答は高度の異常を呈することを観察し、剝離眼にけるRPEの広汎な失調を推察した。本編の症例では剝離眼の高浸透圧応答は減弱し真舘の報告<sup>20)</sup>と合致し、さらに7% NaHCO<sub>3</sub> 応答も異常を呈した(図13)。さらに真舘<sup>20)</sup>は片眼性裂孔原性網膜剝離症例における非剝離眼(他眼)においても周辺部眼底に網脈絡膜変性があると高浸透圧応答が減弱する場合があることを観察し、片眼性裂孔原性網膜剝離症例のいわゆる健眼(他眼)における網膜剝離のpredispositionの可能性をRPE障害の立場から推論した<sup>20)</sup>。本編で示した片眼性裂孔原性網膜剝離症例(図13)では非剝離眼(他眼)の7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は減弱していたが、高浸透圧応答は正常範囲内であった。さらに症例4-2の非剝離眼(左眼、いわゆる健眼)には検眼鏡の異常所見は何ら認められなかったにもかかわらず7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は異常であったという所見は、片眼性裂孔原性網膜剝離症例の非剝離眼(いわゆる健眼)における網膜剝離のpredispositionの可能性をRPE障害の立場から支持する新しい根拠であると考えられる。このようなRPEの機能異常を推定する場合において、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は高浸透圧応答よりも鋭敏にRPEの異常を検出し得る可能性をもつといえる。

眼球鉄症では、組織学的に網膜内層およびRPEの障害が観察される場合があるという<sup>60)</sup>。眼球鉄症における網膜障害には鉄イオンが関与するとされ<sup>61)</sup>、Appelら<sup>62)</sup>によれば鉄イオンのRPEへの到達経路には(1)前房から毛様体を經由し脈絡膜側からRPEに到

達する経路と、(2)硝子体側からMüller細胞を介して網膜内層から網膜外層を経てRPEに到達する経路があると考えられるという。本編の眼内鉄片異物2症例(図14)においてRPEのbasal膜が関与する<sup>24)-26)</sup>高浸透圧応答が正常であり、RPEのapical膜およびbasal膜が関与する7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が異常を呈したことは、少なくとも上記(2)のような鉄イオンの網膜内層から網膜外層に到達する経路の存在によってRPEのapical膜がより高度に障害を受けたことを表すのかもしれない。しかし症例5-2(前房内鉄片異物)においてERG(a波、b波および律動様小波)が正常であったにもかかわらず7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が減弱していた(図14C)ことは、上記(1)のような経路の存在によってRPEに高浸透圧応答では検知し得ない程度の障害が生じた結果、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が減弱した可能性を示唆する。このような所見によって、鉄イオンのRPEへの到達経路上記(1)および(2)のいずれかもしくは両方の経路が存在するとしても、RPEに何らかの機能異常が生じていることが推測され、本編の2症例ではこのようなRPEの機能異常の存在が高浸透圧応答では検知されず、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答によって明らかとなったといえる。すなわち眼球鉄症において7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を観察することによって高浸透圧応答のみを観察<sup>51)</sup>するよりも高頻度にRPEの機能異常を検出できる場合があるといえよう。

Rothら<sup>63)</sup>は水晶体摘出後にL/D比が低下し、それは手術後の脈絡膜血行不全を反映すると報告した。米村ら<sup>49)</sup>およびKawasakiら<sup>50)</sup>は水晶体摘出後に高浸透圧応答が減弱することを報告した。本編では7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が水晶体摘出後に減弱すること(表4、図15A)が明らかにされた。前述のごとく7% NaHCO<sub>3</sub> 応答はNaHCO<sub>3</sub> に対する応答と高浸透圧応答の両者が関与し、RPE層の脈絡膜側からのHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>および高浸透圧の作用に因る。水晶体摘出後に7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が減弱する機序としてすくなくとも以下の2つの可能性が考えられる。(1)RPEそのものの失調によってNaHCO<sub>3</sub> に対する応答ないし高浸透圧応答が減弱する。(2)水晶体摘出によって血液眼内冊の破綻を来たした結果、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>ないし高張液の網膜内移行が増加し、視細胞側からのRPE層に対するHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の作用ないし高張液の作用が増大して7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が減弱する。水晶体摘出後のRPEの異常に関し、無水晶体眼におけるフルオレセインの眼内から眼外への能動輸送に言及したいいくつかの報告<sup>64)-67)</sup>がある。フルオレセインの眼内から眼外への能動輸送機構は、RPE、網膜血管内皮、毛様体無色素上皮および虹彩色素上皮などに局在するといわれ<sup>66/67)</sup>、



Miyake<sup>64)</sup>は水晶体摘出後にフルオレセインの眼内から眼外への能動輸送機能が障害されるといい、能動輸送の局在部位である RPE 等の障害の可能性を推論した。また Tso ら<sup>65)</sup>はサルにおいて水晶体摘出後に RPE 層の柵機能に障害が生じることを組織化学的に検出した。これらの報告を勘案すれば、本編で見出した水晶体摘出後の 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答減弱には上記(2)の関与の可能性は完全には排除できないとはいえ、すくなくとも上記(1)のように RPE 層の機能失調が関与している可能性が温存され、このような水晶体摘出後の RPE 層の機能失調の検出に 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を応用してもよいと考えられる。

7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を誘起するために必要な 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液の静注量は 0.83 ml/kg (体重 60 kg の被検者の場合 50 ml) と少量であり、この程度の静注量では認め得べき副作用は生じない。また 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液は代謝性アシドーシスの治療等に常用され、7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 100 ml を静注しても血糖の上昇は起こらず全身的にも問題は生じないという<sup>66)</sup>。この利点を活用し米村ら (未発表) は糖尿病患者において 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を観察し、網膜症の初期のみならず前網膜症期でもしばしば 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が異常をきたすことを指摘している。

本編においては、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は RPE 層に由来し、高浸透圧応答と NaHCO<sub>3</sub> そのものによって誘起される応答 (1.4% NaHCO<sub>3</sub> 応答と同質の応答) がともに関与する応答として発現すること、および 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は高浸透圧応答とも 1.4% NaHCO<sub>3</sub> 応答とも異なる性質をもつ薬物誘発応答として RPE 層の臨床機能検査法に應用可能であることが明らかにされた。さらにいくつかの疾患 (網膜色素変性症、原田病、網膜色素線条症、裂孔原性網膜剝離、眼内鉄片異物および水晶体摘出術後) において 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と高浸透圧応答を観察したところ、高浸透圧応答が正常範囲にあっても 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が減弱している場合があり、試みた限り高浸透圧応答が減弱しかつ 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が正常範囲にある症例は観察されなかった。要するに 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は高浸透圧応答と同様に RPE 層由来ではあるが、高浸透圧応答とは発生機序を異にする応答であり、臨床的にも 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は高浸透圧応答とは異なった性質を示し、高浸透圧応答よりも高頻度に RPE 層の異常を検知し得る場合があることが明らかにされた。RPE 障害が推定される眼疾患において薬物誘発応答として本編で提示した 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答、高浸透圧応答<sup>19)~20)</sup> および Diamox 応答<sup>27)28)</sup> をあわせ検討することは病態把握に有用と期待される。7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を鋭

敏な RPE 層機能の指標として利用することを提唱したい。

## 結 論

眼球常存電位に対して 1.4% または 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注がおよぼす影響を暗所 electro-oculogram (EOG) 法を用いて、正常人眼および若干の病眼において検討し、以下の知見を得た。

1. 1.4% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注 (3.33 ml/kg, 20 分間) によって正常被検者 3 例 6 眼の EOG 振幅は減少した。すなわち血漿と等張の 1.4% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注によって人眼眼球常存電位は減少することが判明した。

2. 1.4% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注 (3.33 ml/kg, 20 分間) によって網膜色素上皮層に主病変を有するとされる網膜色素変性症 3 例 6 眼の EOG 振幅は変化しなかった。

3. 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (メイロン®) 静注 (0.83 ml/kg, 5 分間) によって正常被検者 3 例 6 眼の EOG 振幅は減少した (7% NaHCO<sub>3</sub> 応答)。静注開始から EOG 振幅が極小値に達するまでの潜時 (13 分) は 1.4% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注の場合の潜時 (14 分) に近似していた。7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注 (0.83 ml/kg, 5 分間) による EOG 振幅の減少率  $[\frac{V_0 - V_m}{V_0} \times 100$  (%), ( $V_0$ , EOG 振幅の暗所定常値;  $V_m$ , EOG 振幅の極小値) 以下では 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさと呼称] は 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液と等しい浸透圧 (1.33 × 10<sup>3</sup> mOsm/kg) をもつ高張液を同一条件で静注した場合の EOG 振幅の減少率よりも大であった。

4. 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注による正常被検者の EOG 振幅の減少率は静注量 0.33~0.83 ml/kg の範囲では静注量と相関するようには見えたが、静注量 0.83 ml/kg を越えると飽和するようには見えた。

5. 正常被検者 45 例 70 眼 (24~70 歳) における 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさ (7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 0.83 ml/kg を 5 分間で静注した際の EOG 振幅の減少率) には性差、年齢差はないように見えた。正常被検者 45 例 70 眼における 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの平均値、標準偏差および変異係数はそれぞれ 21.9%、3.4% および 0.15 であった。正常被検者 45 例 70 眼における 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの分布は正規分布に適合するようには見えたので、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの正常範囲は 15.2~28.6% (平均値 ± 2 × 標準偏差) と推定された。

6. 原発性網膜色素変性症 9 例 18 眼すべてにおいて 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答および高浸透圧応答は著しく減弱していた。

7. 原田病 7 例 14 眼における 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は 1 例を除き発病早期から減弱していた。一方高浸透圧応答は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が著しく減弱していた 1 眼でのみ減弱していた。

8. 網膜色素線条症 2 例 4 眼では、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は 2 例 2 眼で減弱していたが、高浸透圧応答は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が減弱していた 2 眼中 1 眼でのみ減弱していた。

9. 裂孔原性網膜剝離 2 例 2 眼では 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答、高浸透圧応答とも減弱していた。片眼性裂孔原性網膜剝離 2 症例の他眼（いわゆる健眼）では 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は減弱していたが、高浸透圧応答は正常であった。

10. 眼内鉄片異物症例 2 例 2 眼では 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は減弱していたが、高浸透圧応答は正常であった。

11. 水晶体摘出術を施行された 5 例 5 眼中 4 眼では術後に 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は減弱したが、高浸透圧応答は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が減弱した 4 眼中 1 眼でのみ術後に減弱した。

12. 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が正常かつ高浸透圧応答が異常を呈した症例は試みた範囲では見られなかった。

以上の諸成績から、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は高浸透圧応答よりもさらに鋭敏な網膜色素上皮層の臨床機能検査法として応用可能と考えられる。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師米村大蔵教授に深甚の謝意を捧げます。終始、御指導、御教示を賜りました河崎一夫助教授に深謝いたします。本研究に多大な御協力を頂きました向茂雄博士に感謝いたします。高原嘉一学士の御協力を感謝いたします。

## 文 献

- 1) Granit, R.: The resting potential. Some further properties of the component potentials of the electroretinogram. In R. Granit (ed.), *Sensory Mechanisms of the Retina*, p 69-88, Hafner Publishing Company, New York, 1963.
- 2) Noell, W. K.: Studies on the electrophysiology and the metabolism of the retina. U.S.A. F. School of Aviation Medicine, Project No. 21-1201-0004, Report No. 1, 1953.
- 3) Griff, E. R. & Steinberg, R. H.: Origin of the light peak: In vitro study of Gekko gekko. *J. Physiol.*, **331**, 637-652 (1982).
- 4) Linsenmeier, R. A. & Steinberg, R. H.: Origin and sensitivity of the light peak in the intact

cat eye. *J. Physiol.*, **331**, 653-673 (1982).

- 5) Arden, G. B. & Kelsey, J. H.: Changes produced by light in the standing potential of the human eye. *J. Physiol.*, **161**, 189-204 (1962).
- 6) Arden, G. B., Barrada, A. & Kelsey, J. H.: New clinical test of retinal function based upon the standing potential of the eye. *Br. J. Ophthalmol.*, **46**, 449-467 (1962).
- 7) 猪股孝四郎, 田沢 豊: 種々の薬物が網膜の活動電位ならびに常存電位に及ぼす影響. *岩手医誌*, **17**, 238-244 (1965).
- 8) Lasansky, A. & DeFish, F. W.: Potential, current, and ionic fluxes across the isolated retinal pigment epithelium and choroid. *J. Gen. Physiol.*, **49**, 913-924 (1966).
- 9) Miller, S. S. & Steinberg, R. H.: Passive ionic properties of frog retinal pigment epithelium. *J. Memb. Biol.*, **36**, 337-372 (1977).
- 10) Steinberg, R. H. & Miller, S. S.: Aspects of electrolyte transport in frog pigment epithelium. *Exp. Eye Res.*, **16**, 365-372 (1973).
- 11) Miller, S. S., Steinberg, R. H. & Oakley, B. II: The electrogenic sodium pump of the frog retinal pigment epithelium. *J. Memb. Biol.*, **44**, 259-279 (1978).
- 12) 米村大蔵: 人眼網膜電図の研究. *日眼会誌*, **81**, 1632-1665 (1977).
- 13) 米村大蔵: 電気生理学的手法による網膜層別機能検査とくに網膜色素上皮の薬物誘発応答. *眼紀*, **36**, 672-681 (1985).
- 14) Yonemura, D. & Kawasaki, K.: New approaches to ophthalmic electrodiagnosis by retinal oscillatory potential, drug-induced responses from retinal pigment epithelium and cone potential. *Doc. Ophthalmol.*, **48**, 163-222 (1979).
- 15) 河崎一夫, 山本幸子, 米村大蔵: 網膜外層の新機能検査法. *日眼会誌*, **81**, 1303-1312 (1977).
- 16) 河崎一夫, 柳田 隆, 山本幸子, 米村大蔵: 人眼網膜色素上皮活動におよぼす高張液静脈内注入の影響. *臨眼*, **31**, 889-894 (1977).
- 17) 河崎一夫, 米村大蔵, 田辺譲二, 山本幸子, 川口博治, 仲里博彦: 網膜色素上皮の薬物誘発応答とその臨床応用. *眼紀*, **30**, 116-124 (1979).
- 18) 真館幸子: 眼球常存電位におよぼす高浸透圧負荷の効果とその臨床応用. (I) ヒト, サルおよびイヌにおける分析. *日眼会誌*, **86**, 374-384 (1982).
- 19) 真館幸子: 眼球常存電位におよぼす高浸透圧負

- 荷の効果とその臨床応用。(II)正常者における検討。日眼会誌, 86, 385-395 (1982).
- 20) 真館幸子: 眼球常存電位におよぼす高浸透圧負荷の効果とその臨床応用。(III)数種の網脈絡膜疾患における検討。日眼会誌, 86, 396-413 (1982).
- 21) 米村大蔵, 向 茂雄, 藤井 茂, 瀬川安則: ネコとウサギの高浸透圧応答について。眼臨, 80, 130 (1986).
- 22) 向 茂雄, 河崎一夫, 米村大蔵: 網膜色素上皮の薬物誘発電位: 高浸透圧応答について。日眼会誌, 86, 970-975 (1982).
- 23) Kawasaki, K., Yonemura, D., Mukoh, S. & Tanabe, J.: Hyperosmolarity-induced changes in the transepithelial potential of the human and frog retinae. Doc. Ophthalmol. Proc. Ser., 37, 29-33 (1982).
- 24) 向 茂雄, 米村大蔵, 河崎一夫: 高浸透圧応答: 網膜色素上皮の膜電位からの検討。日眼会誌, 88, 1492-1496 (1984).
- 25) 向 茂雄: 高浸透圧負荷に対する網膜色素上皮の電気的反応。日眼会誌, 89, 482-497 (1985).
- 26) Mukoh, S., Kawasaki, K., Yonemura, D. & Tanabe, J.: Hyperosmolarity-induced hyperpolarization of the membrane potential of the retinal pigment epithelium. Doc. Ophthalmol., 60, 369-374 (1985).
- 27) 米村大蔵, 河崎一夫, 田辺譲二, 山本幸子: Diamox による眼球電気現象の変化とその臨床応用。眼紀, 29, 408-416 (1978).
- 28) 真館幸子, 米村大蔵, 河崎一夫: 網膜色素上皮の acetazolamide 誘発応答 (Diamox 応答)。正常範囲の推定。日眼会誌 88, 1267-1272 (1984).
- 29) Kawasaki, K., Mukoh, S., Yonemura, D., Fujii, S. & Segawa, Y.: Acetazolamide-induced changes of the membrane potentials of the retinal pigment epithelial cells. Doc. Ophthalmol., 63, 375-381 (1986).
- 30) 柴田二郎: 家兎摘出眼 ERG に対するアミノ酸類およびイオンの影響。眼紀, 26, 593-506 (1975).
- 31) 柴田二郎: 家兎摘出眼 ERG ならびに standing potential に対する L-cysteine の影響。日眼会誌, 81, 452-471 (1977).
- 32) 米村大蔵, 河崎一夫, 川口博治: Cysteine による ERG の c 波の増大。日眼会誌, 81, 268-274 (1977).
- 33) Mita, T., Inomata, K., Sugawara, Y. & Sato, T.: Studies on the standing potential of the retina in rabbit and cat. Jpn. J. Physiol., 19, 360-372 (1969).
- 34) Knave, B., Persson, H. E. & Nilsson, S. E. G.: A comparative study on the effects of barbiturate and ethyl alcohol on retinal functions with special reference to the c-wave of the electroretinogram and the standing potential of the sheep eye. Acta Ophthalmol., 52, 254-259 (1974).
- 35) Linsenmeier, R. A., Mines, A. H. & Steinberg, R. H.: Effects of hypoxia and hypercapnia on the light peak and electroretinogram of the cat. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 24, 37-46 (1983).
- 36) Dawis, S., Hofmann, H. & Niemyer, G.: The electroretinogram, standing potential, and light peak of the perfused cat eye during acid-base changes. Vision Res., 25, 1163-1177 (1985).
- 37) 桜井 泉: 高眼圧負荷による眼球常存電位 (EOG) の変動。正常眼について。眼紀, 30, 1889-1893 (1979).
- 38) Marmor, M. F., Donovan, W. J. & Gaba, D. M.: Effects of hypoxia and hyperoxia on the human standing potential. Doc. Ophthalmol., 60, 347-352 (1985).
- 39) Gouras, P. & Carr, R. E.: Light-induced DC responses of monkey retina before and after central retinal artery interruption. Invest. Ophthalmol., 4, 310-317 (1965).
- 40) 真館幸子: サル light rise におよぼす sodium aspartate および monoiodoacetic acid の影響。日眼会誌, 84, 607-616 (1980).
- 41) 打田昭子, 所 敬, 林 一彦, 福下公子: 高張液負荷による強度近視の EOG。眼紀, 30, 1794-1798 (1979).
- 42) Madachi-Yamamoto, S., Yonemura, D. & Kawasaki, K.: Hyperosmolarity response of ocular standing potential as a clinical test for retinal pigment epithelium activity. Normative data. Doc. Ophthalmol., 57, 153-162 (1984).
- 43) Yonemura, D., Kawasaki, K. & Madachi-Yamamoto, S.: Hyperosmolarity response of ocular standing potential as a clinical test for retinal pigment epithelium activity. Chorioretinal dystrophies. Doc. Ophthalmol., 57, 163-173 (1984).
- 44) Kawasaki, K., Madachi-Yamamoto, S. & Yonemura, D.: Hyperosmolarity response of ocular standing potential as a clinical test for retinal pigment epithelium activity. Rhegmatogenous retinal detachment. Doc. Ophthalmol., 57, 175-180 (1984).

- 45) **Kawasaki, K., Yonemura, D. & Madachi-Yamamoto, S.**: Hyperosmolarity response of ocular standing potential as a clinical test for retinal pigment epithelium activity. *Diabetic retinopathy. Doc. Ophthalmol.*, **58**, 375-384 (1984).
- 46) **真館幸子**: 原田病における網膜色素上皮機能, 高浸透圧応答による検討. *日眼会誌*, **88**, 789-794 (1984).
- 47) **Madachi-Yamamoto, S., Kawasaki, K. & Yonemura, D.**: Retinal pigment epithelium disorder in Vogt-Koyanagi-Harada disease revealed by hyperosmolarity response of ocular standing potential. *Jpn. J. Ophthalmol.*, **28**, 362-369 (1984).
- 48) **若林謙二, 米村大蔵, 河崎一夫**: 網膜疾患の電気生理学的分析. *Stargardt病-黄色斑眼底群. 臨眼*, **39**, 299-303 (1985).
- 49) **米村大蔵, 河崎一夫, 石田ひとみ, 山崎清彦, 柳田隆, 向茂雄, 瀬川安則**: 白内障手術後の網膜色素上皮機能失調. *日眼会誌*, **89**, 649-653 (1985).
- 50) **Kawasaki, K., Yonemura, D., Yanagida, T., Segawa, Y., Wakabayashi, K., Mukoh, S., Ishida, H., Fujii, S. & Takahara, Y.**: Suppression of the hyperosmolarity response after cataract surgery. *Doc. Ophthalmol.*, **63**, 367-373 (1986).
- 51) **河崎一夫, 横川由起子, 白倉弘子, 真館幸子, 米村大蔵**: 眼球鉄症における網膜機能とくに網膜色素上皮由来の薬物誘発応答 (高浸透圧応答) について. *眼臨*, **79**, 1315-1317 (1985).
- 52) **若林謙二**: 原発性黄斑部変性症の電気生理学的特徴についての研究. *十全医会誌*, **95**, 399-439 (1986).
- 53) **瀬川安則**: 炭酸水素ナトリウムに対する網膜色素上皮の電気的応答とその臨床応用. I. ネコおよびウサギにおける分析. *十全医会誌*, **96**, 1008-1021 (1987).
- 54) **小川龍, 藤田達三, 福田義一**: 日本人の循環血液量正常値の研究. *呼循*, **18**, 79-84 (1970).
- 55) **米村大蔵, 河崎一夫**: 網膜電図の臨床応用-一律動様小波を中心として. *日本医事新報*, **2538**, 23-37 (1972).
- 56) **Green, W. R.**: Primary pigmentary degeneration of the retina. *In* W. H. Spencer (ed.), *Ophthalmic Pathology; An Atlas and Textbook*, p 1210-1219, W. B. Saunders, Philadelphia, 1985.
- 57) **Steinberg, R. H., Miller, S. S. & Stern, W. H.**: Initial observations on the isolated retinal pigment epithelium-choroid of the cat. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **17**, 675-678 (1978).
- 58) **生井浩, 三村守親**: フォークト・小柳・原田症候群の細胞学的解析. *日眼会誌*, **74**, 1100-1106 (1970).
- 59) **Archer, D. B. & Logan, W. C.**: Angioid streaks. *In* A. E. Krill (ed.), *Krill's Hereditary Retinal and Choroidal Disease*, Vol. 2, p 851-909, Harper & Row, Hagerstown, 1977.
- 60) **Duke-Elder, S. & MacFaul, P. A.**: Intraocular foreign bodies. *In* Sir S. Duke-Elder (ed.), *System of Ophthalmology*, Vol. XIV, Injuries, Part 1, Mechanical Injuries, p 525-544, Henry Kimpton, London, 1972.
- 61) **Morris, D. A.**: Ocular trauma. *In* A. Garner & G. K. Klintworth (eds.), *Pathobiology of Ocular Disease, A Dynamic Approach*, Part A, p 397-440, Marcel Dekker, Inc., New York, 1982.
- 62) **Appel, I. & Barishak, Y. R.**: Histopathological changes in siderosis bulbi. *Ophthalmologica*, **176**, 205-210 (1978).
- 63) **Roth, H. J., Alexandridis, E. & Pape, R.**: The electro-oculogram in the early postoperative period following intracapsular cataract surgery. *Albrecht Graef. Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.*, **190**, 207-214 (1974).
- 64) **Miyake, K.**: Vitreous fluorophotometry in aphakic or pseudophakic eyes with persistent cystoid macular edema. *Jpn. J. Ophthalmol.*, **29**, 146-152 (1985).
- 65) **三宅謙作**: Fluorophotometryによる手術損傷の評価. 各種術後眼硝子体腔からのFluorescein能動輸送について. *臨眼*, **38**, 1091-1095 (1984).
- 66) **Cunha-Vaz, J. D. & Maurice, D. M.**: The active transport of fluorescein by the retinal vessels and the retina. *J. Physiol.*, **191**, 467-486 (1967).
- 67) **Blair, N. P., Zeimer, R. C., Rusin, M. M. & Cunha-Vaz, J. D.**: Outward transport of fluorescein from the vitreous in normal human subjects. *Arch. Ophthalmol.*, **101**, 1117-1121 (1983).
- 68) **Tso, M. O. M. & Shih, C-Y.**: Experimental macular edema after lens extraction. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **16**, 381-392 (1977).
- 69) **長谷川高敏**: 重曹注射療法-生命力への治療-, 94-95頁, 大塚製薬工場, 鳴門, 1982.

**Electrical Response of the Retinal Pigment Epithelium to Sodium Bicarbonate (II)  
Clinical Use for Electrophysiological Evaluation of the Retinal Pigment Epithelium  
Activity** Yasunori Segawa, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kanazawa  
University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., 96, 1022—1041(1987)

**Key words :** retinal pigment epithelium, bicarbonate, electro-oculogram (EOG), retinal pigment epitheliopathy, retinitis pigmentosa

#### Abstract

The previous study showed that the 1.4% NaHCO<sub>3</sub> response (a decrease of the ocular standing potential induced by an intravenous injection of 1.4% NaHCO<sub>3</sub> solution) results mainly from the retinal pigment epithelium (RPE). The present study was performed to investigate the effect of an intravenous injection of 1.4% or 7% NaHCO<sub>3</sub> solution on the ocular standing potential in the human by the electro-oculogram (EOG) method and to provide a new clinical method for testing the RPE function. The standing potential (the amplitude of EOG) in the dark ( $V_o$ ) decreased to a minimum level ( $V_m$ ) by an intravenous injection of 1.4% or 7% NaHCO<sub>3</sub> solution. The amplitude of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response (the decrease of the ocular standing potential) was larger than either the 1.4% NaHCO<sub>3</sub> response or the hyperosmolarity response. The time course of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response was similar to the 1.4% NaHCO<sub>3</sub> response. Therefore, the 7% NaHCO<sub>3</sub> response was related to both the 1.4% NaHCO<sub>3</sub> response and the hyperosmolarity response, and was clinically tested as a criterion for evaluating the RPE function. The percent amplitude of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response ( $\frac{V_o - V_m}{V_o} \times 100$ ) in normal subjects followed a normal distribution. The 7% NaHCO<sub>3</sub> response was greatly suppressed in all patients examined with retinitis pigmentosa ; in addition, the hyperosmolarity response was also suppressed. In Harada's disease, the 7% NaHCO<sub>3</sub> response was reduced while the hyperosmolarity response was almost normal. The 7% NaHCO<sub>3</sub> response was abnormal in two of the 4 eyes tested with angioid streaks whereas the hyperosmolarity response was normal in 3 eyes. In all cases of unilateral rhegmatogenous retinal detachment examined, the 7% NaHCO<sub>3</sub> response as well as the hyperosmolarity response was abnormal, and in "healthy fellow eyes" the 7% NaHCO<sub>3</sub> response was reduced while the hyperosmolarity response was normal. In two eyes with an intraocular iron foreign body, the 7% NaHCO<sub>3</sub> response was abnormal while there was no abnormality in hyperosmolarity response. After cataract surgery, in 4 cases examined the 7% NaHCO<sub>3</sub> response was suppressed while the hyperosmolarity response was normal. In none of the cases examined was the 7% NaHCO<sub>3</sub> response normal and the hyperosmolarity response abnormal. These findings suggested that the 7% NaHCO<sub>3</sub> response was more sensitive to the RPE dysfunction than the hyperosmolarity response. It is possible to apply the 7% NaHCO<sub>3</sub> response as a new clinical test of RPE function.