

視力低下を訴える 66 歳女性で、検眼鏡的所見、蛍光眼底造影所見に異常がみられない。全視野 ERG では杆体系、錐体系ともに正常反応で、黄斑部局所 ERG の反応が消失しておりオカルト黄斑ジストロフィと診断される。RP1L1 遺伝子には原因と考えられる変異が認められなかった。OCT における異常所見は中心小窩でみられる ISe ラインの部分欠損のみであり、RP1L1 遺伝子変異をもつ症例の OCT 所見とは明らかに異なっている。電気生理学的に診断されるオカルト黄斑ジストロフィには、病因を異にする複数の疾患が関与している可能性が考えられる。



まとめ

オカルト黄斑ジストロフィは、眼底所見および全視野 ERG が正常であるため、多くの患者が原因不明の視神経疾患、弱視、非器質性（心因性）視力障害などと診断されてきた。黄斑部の機能低下は多局所 ERG や黄斑部局所 ERG によって容易に検出できるが、一般眼科においてそれらを施行することは困難と思われる。ただし、フリーエドメイン OCT を観察することで黄斑部の異常を容易に検出できるため、早期から正確な診断に近

づける可能性は格段に高くなったと思われる。

文献

- 1) Miyake Y, Ichikawa K, Shiose Y et al : Hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormality. *Am J Ophthalmol* 108 : 292-299, 1989
- 2) Miyake Y, Horiguchi M, Tomita N et al : Occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 122 : 644-653, 1996
- 3) Akahori M, Tsunoda K, Miyake Y et al : Dominant Mutations in RP1L1 Are Responsible for Occult Macular Dystrophy. *Am J Hum Genet* 87 : 424-429, 2010
- 4) Tsunoda K, Usui T, Hatase T et al : Clinical characteristics of occult macular dystrophy in family with mutation of RP1L1 gene. *Retina* 32 : 1135-47, 2012
- 5) Kabuto T, Takahashi H, Goto-Fukuura Y et al : A new mutation in the RP1L1 gene in a patient with occult macular dystrophy associated with a depolarizing pattern of focal macular electroretinograms. *Molecular vision* 18 : 1031-1039, 2012
- 6) Ahn SJ, Cho SI, Ahn J et al : Clinical and genetic characteristics of Korean occult macular dystrophy patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54 : 4856-4863, 2013
- 7) Davidson AE, Sergouniotis PI, Mackay DS et al : RP1L1 variants are associated with a spectrum of inherited retinal diseases including retinitis pigmentosa and occult macular dystrophy. *Hum Mutat* 34 : 506-514, 2013
- 8) Fujinami K, Tsunoda K, Hanazono G et al : Fundus Autofluorescence in Autosomal Dominant Occult Macular Dystrophy. *Arch. Ophthalmol* 129 : 597-602, 2011

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

<眼科臨床エキスパート>

所見から考えるぶどう膜炎

シリーズ編集 吉村長久・後藤 浩・谷原秀信・天野史郎

編集 園田康平・後藤 浩

●B5 頁308 2013年
定価:本体15,000円+税
JISBN978-4-260-01738-1

眼科診療のエキスパートを目指すための新シリーズの1冊。ぶどう膜炎の診断には、患者背景の把握や様々な検査結果の解釈に加え、眼所見を正確に評価し、その所見を診断に結びつける洞察力が重要である。本書ではぶどう膜炎の診断に直結するような所見につき、実際の症例写真を多数提示し、「この所見を見た時は何を考えるべきか」「どのような疾患を疑うべきか」にポイントを置いた。すべての眼科医必携のテキスト&アトラス。

電気生理学的検査〔企画：近藤峰生(三重大学)〕

2. 黄斑部局所 ERG

藤波 芳 中村奈津子 角田和繁

金原出版株式会社

2. 黄斑部局所 ERG

藤波 芳* 中村奈津子* 角田和繁*

はじめに

黄斑部局所 ERG (focal macular ERG : FMERG) は黄斑部の局所応答を記録するための装置であり、古くからさまざまなタイプの機器が開発されてきた^{1)~7)}。現在臨床の現場で広く用いられている局所 ERG は、三宅らによって開発された赤外線眼底カメラで眼底を観察しながら網膜の局所反応を記録するシステムを応用したものである(図1)^{8)~12)}。全視野刺激錐体 ERG は網膜全体からの応答であり、黄斑部の錐体細胞数は全網膜の錐体細胞数の約 10%であることを考慮すると¹³⁾、黄斑部の詳細な機能評価には黄斑部局所 ERG が必要不可欠であることがわかる。

本項では黄斑部局所 ERG について、基本原理、記録方法、正常波形の解釈、臨床診断における有用性について、最近の話題を交えて述べる。

1 局所 ERG の基本原理

網膜の一部から局所 ERG を記録する際に、黄斑部にスポット光を照射することのみでは、刺激部位からの応答を選択的に記録できない。眼内の中間透光体によって、もしくは網膜から反射された刺激光によって発生する散乱光の存在下では、

スポット部以外の網膜が刺激され、それらからの応答が、刺激部位からの応答に混入し、網膜応答の局所性が失われるからである。散乱光の影響を最小限に抑えるために、三宅らは黄斑部とその周囲に背景光を与え、明順応させることで、黄斑部周囲網膜の散乱光への反応閾値を上昇させ、刺激された部位からの選択的応答を記録することに成功した¹¹⁾¹²⁾。

網膜の局所から発生する電位はきわめて微弱であるため、1回の刺激への応答だけでは、信号に対して生体から発生するノイズが混入し、刺激部位からの局所応答を観察することは困難である。このため、局所 ERG の記録には加算平均法が必須であり、通常 300 回から 500 回程度の加算平均を行う。

2 局所 ERG の記録装置と記録方法

2008年に発売が開始された局所 ERG 装置 (ER-80, コーワ・メイヨー) は、刺激と眼底観察を兼ねた赤外線眼底カメラ、生体アンプと記録解析装置 (日本光電, Neuropack[®])、プリンタの3つで構成されており、刺激や背景の光源として白色 LED が用いられている(図1)。

実際の記録では、まず被検者の検眼を散瞳し、点眼麻酔剤を点眼後、コンタクトレンズ電極を挿入し、接地電極は耳朶に装着する。コンタクトレンズ電極としては、交流ノイズ(ハム)の混入の少

* Kaoru FUJINAMI, Natsuko NAKAMURA, Kazushige TSUNODA 東京医療センター・臨床研究センター (感覚器センター) 視覚研究部 (東京都目黒区)

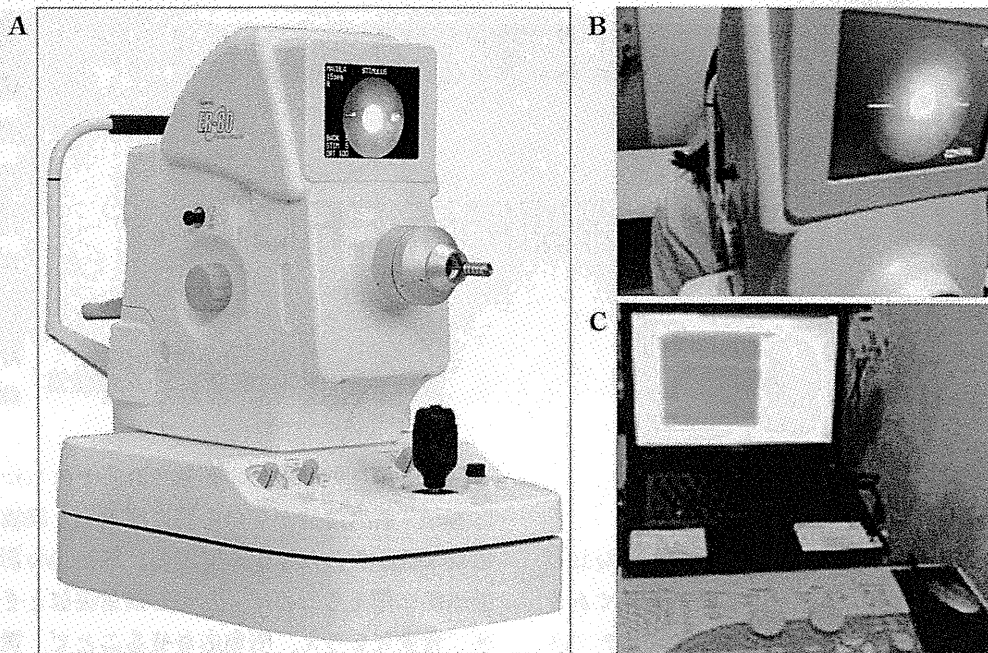


図1 局所 ERG 装置(ER-80, コーフ・メイヨー)の概観(A), 撮影風景(B), 生体アンプと記録解析装置(日本光電, Neuropack®)(C)
赤外線眼底カメラを改良し, 局所刺激が可能となっている。

ない, 関電極と不関電極が一体となった双極型コンタクトレンズ電極が推奨される。市販されているものでは, Burian-Allen 電極および Mayo コンタクト電極などがある。

被検者の頭部を眼底カメラの顎台に固定し, 中央の小さな固視灯を見るように指示する。検者は赤外線眼底カメラのフォーカスを合わせ, モニタに被検者の眼底が綺麗に映し出されていることを確認し, ジョイスティックで刺激スポットを目的の位置に合わせ, 検査開始ボタンを押す(図2)。1回の記録時間は加算平均を行うため, 1から2分程度である。汎用される条件は刺激が 30 cd/m^2 , 背景光は 3 cd/m^2 , 刺激頻度は 5 Hz , 刺激時間は 100 ms である(短時間刺激が希望の場合は 10 ms)。

3 正常者の波形と波形成分の解釈

正常被検者から 5 度, 10 度, 15 度の刺激スポットを用いて黄斑部中心部から記録した局所 ERG の

波形を図2に示す。周波数の異なる2つのチャンネルで記録するのが一般的で, $5 \sim 300 \text{ Hz}$ の帯域で記録された波形は主に a 波, b 波の解析に用い, $50 \sim 300 \text{ Hz}$ の帯域のものは主に律動様小波 (oscillatory potentials: OPs) の解析に用いる。

黄斑部局所 ERG は前述のように, 明順応下で撮影される錐体 ERG である。薬学的な錐体 ERG の研究により, 錐体 ERG の a 波の起源は錐体視細胞と off 型双極細胞にあり, b 波の起源は on 型双極細胞, OPs の起源はアマクリン細胞を含む網膜内網状層付近であることが知られている¹⁴⁾。また, off 反応 (d 波) の起源は主に off 型双極細胞で, 視細胞の反応も含まれると考えられている¹⁵⁾。Photopic negative response (PhNR) は b 波に続く陰性波で, 主に網膜神経節細胞に由来する^{16)~19)}。

4 臨床診断への応用

黄斑部局所 ERG は遺伝性網膜疾患, 後天性網

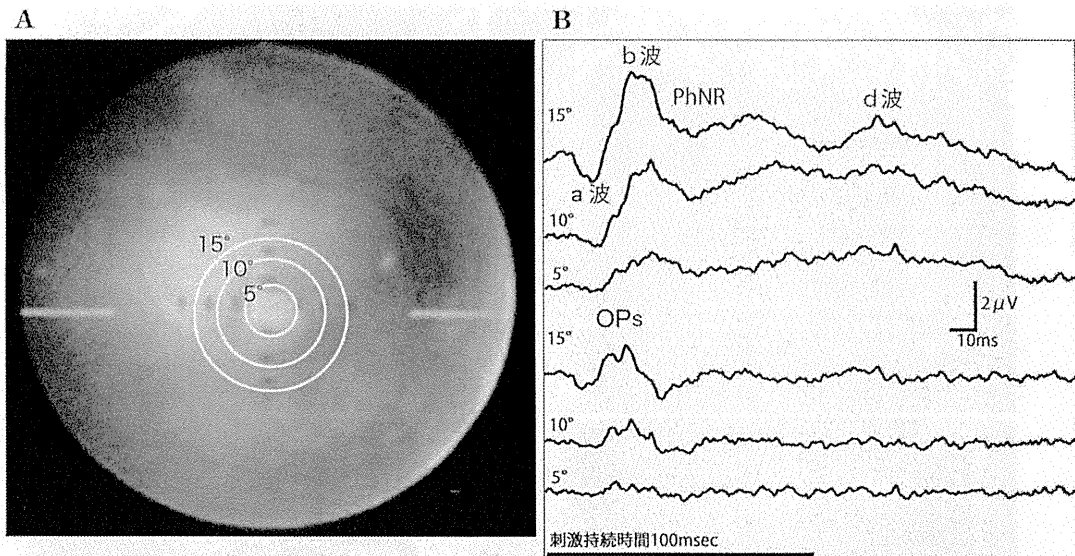


図2 赤外線眼底カメラのモニターから観察した被検者の眼底(A)ならびに局所 ERG の正常波形(B)

眼底の刺激範囲は直径5度, 10度, 15度から選択できる(A)。得られた正常波形(B)は周波数帯域の異なる2チャンネルで記録され, 上方に示した波形(5~300 Hz)はa, b波の解析に用い, 下方に示した波形(50~300 Hz)は主に律動様小波(oscillatory potentials: OPs)の解析に用いる(33歳男性)。

膜疾患を含むさまざまな疾患における黄斑機能評価にきわめて有効である。また, 前述の波形成分の解釈により, 網膜色素変性症を代表とする網膜外層疾患²⁰⁾²¹⁾, 双極細胞の機能が選択的に障害される先天停在性夜盲(congenital stationary night blindness: CSNB)等の網膜中層疾患²²⁾, 早期にOPsに異常をきたす, 糖尿病黄斑症, 黄斑浮腫, 黄斑上膜, 網膜動静脈閉塞症などの網膜内層疾患^{23)~30)}, PhNRが病態評価に有効な視神経疾患や緑内障^{31)~34)}, 黄斑疾患に対する硝子体手術や薬物治療の効果判定など^{35)~44)}, さまざまな疾患・局面で, 黄斑部の機能評価に広く用いられる。

本稿では特に黄斑部局所 ERG が診断に有用である疾患について, 具体例を示しながら説明する。

1 オカルト黄斑ジストロフィー (三宅病, occult macular dystrophy: OMD)

三宅らにより, 「眼底所見に異常のみられない家族性黄斑症」として1989年に初めて紹介され, その後, オカルト黄斑ジストロフィーと命名された⁴⁵⁾⁴⁶⁾。現在ではこの疾患は「三宅病(Miyake's disease)」とも呼ばれるようになった。黄斑部局

所 ERG により網膜機能が黄斑部においてのみ低下している所見を証明したことが疾患発見の契機となった⁴⁷⁾。常染色体優性遺伝の遺伝形式をとり, 2010年に東京医療センター・臨床研究センター(感覚器センター)の研究チームにより, 優性遺伝タイプのオカルト黄斑ジストロフィーの原因遺伝子として *RP1L1* (retinitis pigmentosa 1 like-1) が同定された⁴⁸⁾。 *RP1L1* の機能は完全には明らかにされていないが, 視細胞内節・外節の構造維持, 細胞内輸送に大きな役割を果たしていると考えられている⁴⁸⁾。

本疾患は眼底所見, 蛍光眼底造影所見が正常であるにもかかわらず黄斑部網膜機能が低下し, 両眼の視力低下を徐々にきたす(図3)。発症は10代から60代までと幅広く, 中心比較暗点, 羞明を訴える症例も多い⁴⁹⁾。眼底所見は正常であるが, 眼底自発蛍光所見では時に非特異的な淡い過蛍光が中心窩付近にみられる症例もある⁵⁰⁾⁵¹⁾。フーリエドメイン光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT) 所見では発症初期から, 黄斑部における錐体細胞外節先端部(cone outer

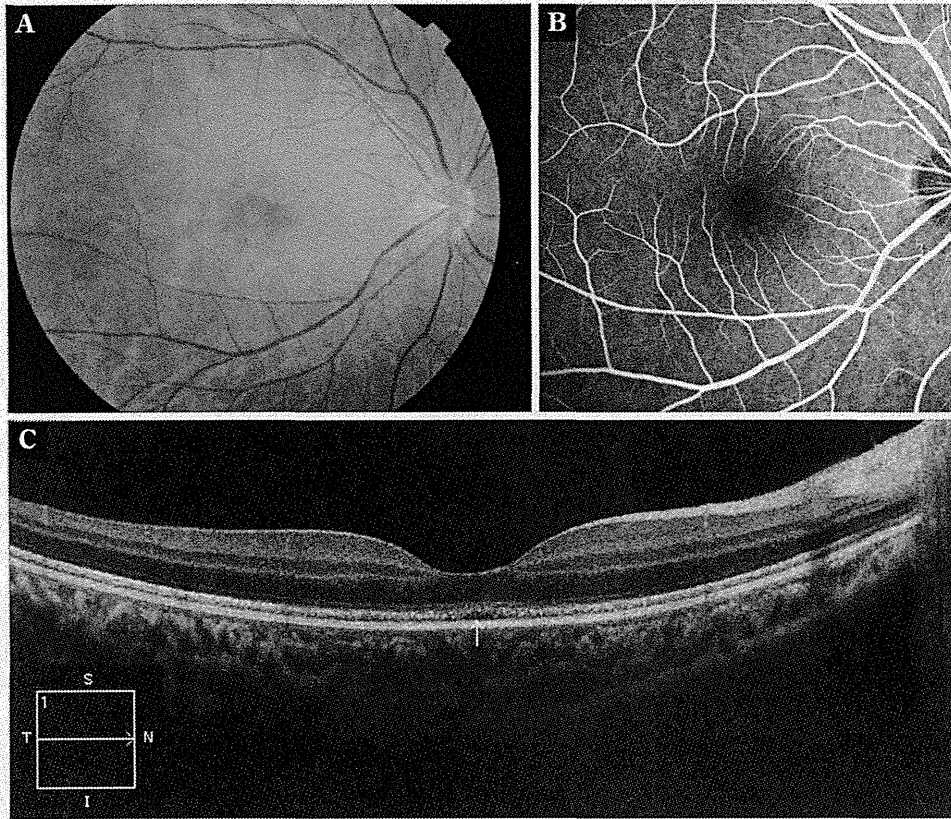


図3 オカルト黄斑ジストロフィーの眼底所見(A), 蛍光眼底造影所見(B), フーリエドメイン光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)所見(C)

眼底所見, 蛍光眼底造影所見は正常で OCT 所見で黄斑部における錐体細胞外節先端部 (cone outer segment tip : COST) ラインの消失, photoreceptor inner segment ellipsoid (ISe) ラインの不明瞭化を認める (32 歳女性)。

segment tip : COST) ラインの消失, photoreceptor inner segment ellipsoid (ISe) ラインの不明瞭化を認める。長期間経過すると, ISe ラインは分断され, 外顆粒層は菲薄化していく (図 3)⁴⁹⁾。

全視野 ERG では, 杆体系, 錐体系反応ともに正常であるが, 黄斑部局所 ERG あるいは多局所 ERG で黄斑部機能異常を認め, これが確定診断の鍵となる (図 4)。機能障害の範囲についても, 5 度, 10 度, 15 度刺激からの反応を比較することにより判定でき, 疾患の病状・病期の評価に有用である。また, 過分極型双極細胞をブロックした際に得られる, 脱分極型パターンの波形を呈する症例が報告されており, 本疾患の黄斑部における病態生理にどのように関わっているのか非常に

興味深い¹⁴⁾⁵²⁾。

2 Stargardt 病 (Stargardt disease/ ABCA4-related retinopathy)

最も頻度の高い遺伝性網膜疾患のひとつで, 若年者に発症する黄斑部感覚網膜, 色素上皮 (retinal pigment epithelium : RPE) の萎縮病変, その周囲に散在する多発性黄色斑 (fleck) を特徴とする疾患である (図 5)⁴⁷⁾⁵³⁾⁵⁴⁾。遺伝形式は常染色体劣性遺伝であり原因遺伝子は *ABCA4* であり⁵⁵⁾, *ABCA4* 遺伝子は視細胞の外節円板に局在する蛋白質である *ABCA4* をコードする。*ABCA4* は visual cycle において外節円板における膜輸送蛋白質として機能しており, オールトランスレチナル (all-trans retinal : trans RAL) を, 視細胞

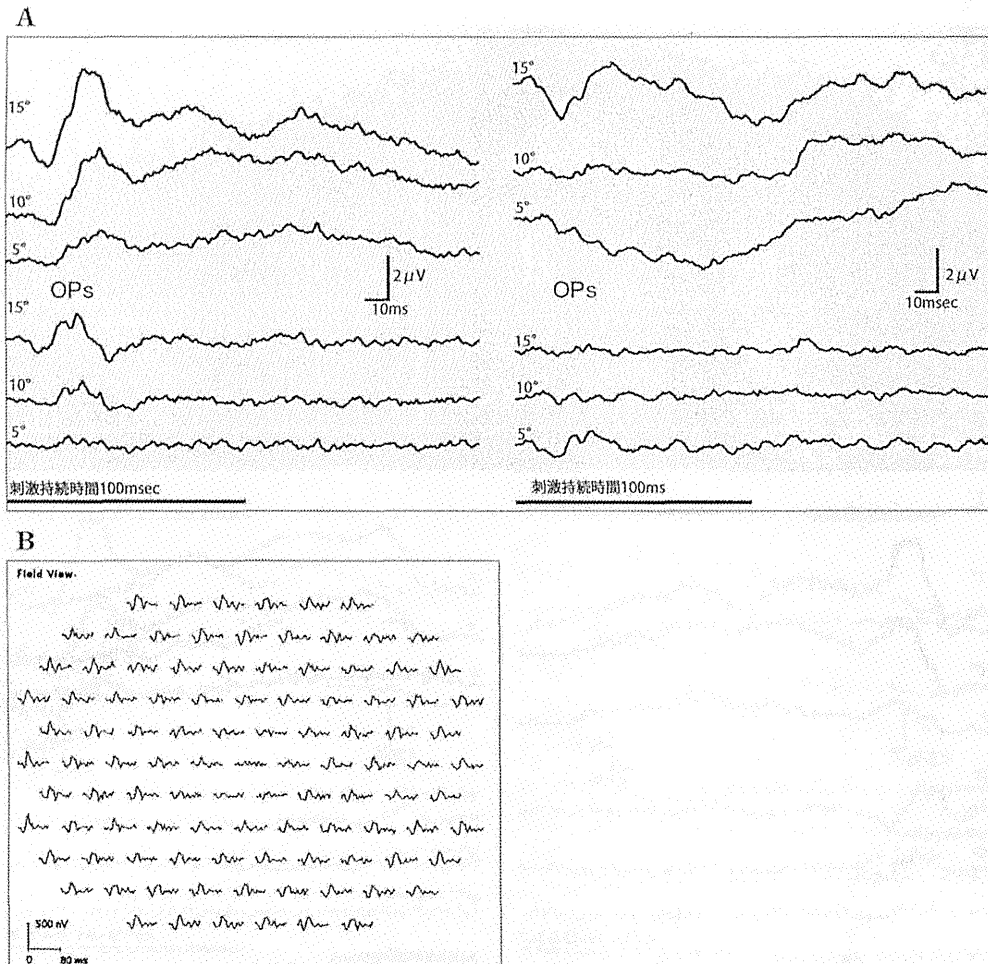


図4 オカルト黄斑ジストロフィーの黄斑部局所 ERG 所見(A)と多局所 ERG 所見(B)

黄斑部局所 ERG では正常コントロール所見(A, 左)に比べて5度および10度刺激に対する応答はほぼ消失しており, 15度刺激に対してはb波の振幅の顕著な低下を認める(A, 右)。多局所 ERG においても中心からの応答密度が周辺部に対して顕著に減弱している(32歳女性)。

外板内から細胞質へと輸送する役割を担っている⁵⁶⁾⁵⁷⁾。

10代からの両眼の視力低下, 中心暗点などを主訴に来院することが多く, 発症年齢が遅ければ視力予後が比較的良いとされる⁵⁸⁾⁵⁹⁾。検眼鏡的所見で特徴となる, 黄斑萎縮, fleck はすべての症例にみられるわけではなく, 眼底所見は多彩といえる^{60)~62)}。蛍光眼底造影所見では背景低蛍光所見(dark choroid)が約半数の症例にみられ, 黄斑萎縮に一致した window defect による過蛍光, fleck 部分での異常蛍光が特徴となる。自発蛍光

所見では背景過蛍光, 黄斑萎縮の低蛍光, fleck 部に一致した異常蛍光, peripapillary sparing の所見も診断に有用である⁶³⁾⁶⁴⁾。OCT 所見では黄斑萎縮部分における RPE, 感覚網膜の菲薄化が顕著である⁶⁰⁾⁶³⁾。

電気生理学的分類が予後予測に重要であり, ほぼ全例で黄斑部の機能低下を示す⁵⁸⁾。最近の報告で, 中心窩の機能, 構造が晩期まで保たれる症例群が存在することがわかっており, 黄斑局所 ERG において中心窩残存機能を詳細に評価することがきわめて重要である⁵⁹⁾⁶⁵⁾。中心窩温存型で

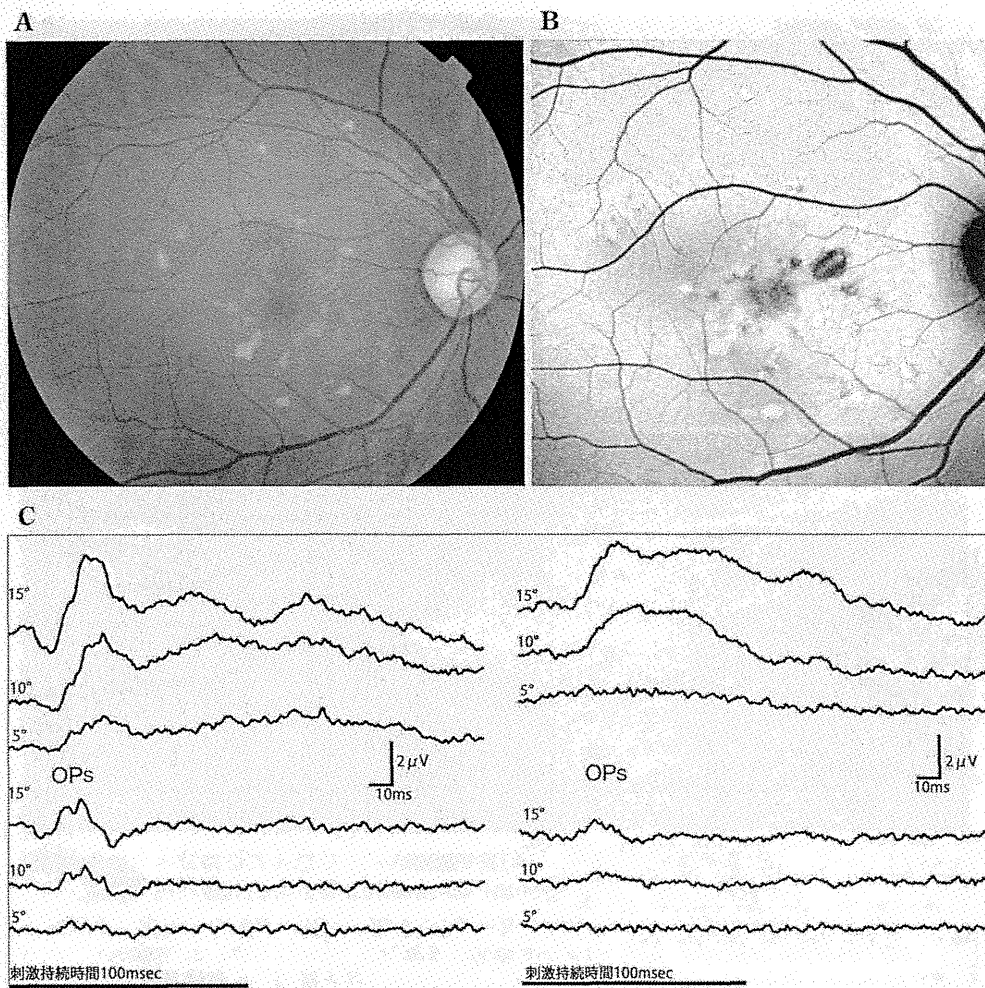


図5 Stargardt 病の眼底所見(A), 自発蛍光所見(B), 黄斑部局所 ERG 所見(C)
 眼底所見(A), 自発蛍光所見(B)において中心窩部分の網膜萎縮とその周囲の多発性黄色斑(fleck)を認める。黄斑部局所 ERG では正常コントロール所見(C, 左)に比べて5度刺激への反応は消失, 10度, 15度刺激に対する応答ではa波が顕著に低下している(C, 右)(33歳男性)。

は5度刺激への反応は比較的保たれているものの、10度、15度刺激に対する応答は顕著に低下しており、5度、10度、15度刺激に対する応答の振幅がほぼ同等であることが特徴となる(図6)。

3 Acute zonal occult outer retinopathy (AZOOR, 急性帯状潜在性網膜外層症)

AZOORは1992年の講演時にGassが提唱した疾患概念で眼底が正常であるにもかかわらず、網膜外層が障害を受けることにより、急激な視力低下や視野欠損をきたす疾患である^{66)~68)}。AZOORの特徴として、①片眼もしくは両眼の網膜に部分

的な急性網膜外層機能障害を生じ、女性に多く、光視症を伴うことが多い、②発症初期には眼底所見に異常はない(もしくは非常に軽度である)、③ERGの異常を伴う、④視野欠損は回復困難であり、しばしば眼底変化が出現する、⑤発症前に風邪様症状が先行する、⑥視野の欠損範囲が広い症例で硝子体内に軽度炎症所見をみることがある、⑦視野欠損の拡大は多くの場合6か月以内に停止し、視野の回復がみられる症例もある点等が挙げられる。またAZOORの近縁疾患として multiple evanescent white dot syndrome (MEWDS, 多発

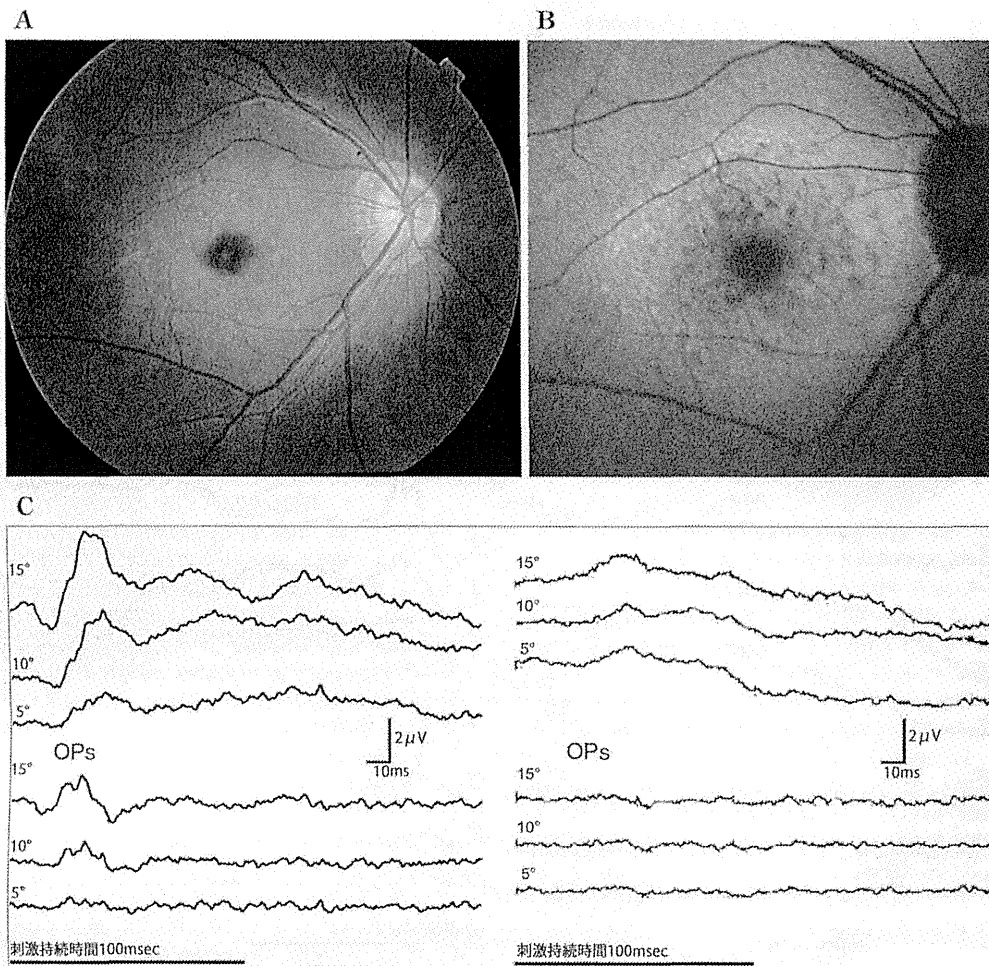


図6 中心窩温存型の Stargardt 病の眼底所見(A), 自発蛍光所見(B), 黄斑部局所 ERG 所見(C)
 眼底所見(A), 自発蛍光所見(B)において温存された中心窩とその周囲の網膜萎縮, fleck を認める。
 黄斑部局所 ERG では正常コントロール所見(C, 左)に比べて5度刺激への反応は比較的保たれ
 ているものの, 10度, 15度くらいの刺激に対する応答は顕著に低下している(C, 右)(65歳男性)。

消失性白点症候群), acute idiopathic blind spot enlargement (AIBSE, 急性特発性盲点拡大), acute macular neuroretinopathy (AMN), punctate inner choroidopathy (PIC, 点状脈絡膜内層症), multifocal choroiditis and panuveitis (MFC, 多巣性脈絡膜炎), acute annular outer retinopathy (AAOR)等が報告されている⁶⁹⁾。

急性発症で, 眼底所見, 蛍光眼底造影所見がほぼ正常である本疾患において, 視野, 全視野刺激 ERG, 黄斑部局所 ERG, OCT における異常所見が診断の鍵となる。視野欠損は盲点拡大パターン

が最も多いと考えられているが, 本邦においては中心暗点のみのパターンも散見される⁷⁰⁾。OCT 所見では COST ラインの消失, ISe ラインの不明瞭化を認める^{71)~74)}。また, 症例によっては外顆粒層の菲薄化, もしくは RPE の不整がみられることもある。

電気生理学的所見は診断にきわめて有用であり, 網膜外層が障害された部位における, 黄斑部局所 ERG, 多局所 ERG での異常所見が認められる⁷⁵⁾。片眼性の病変では, 健眼との比較が診断の助けとなる。また, 全視野刺激 ERG については 30 Hz

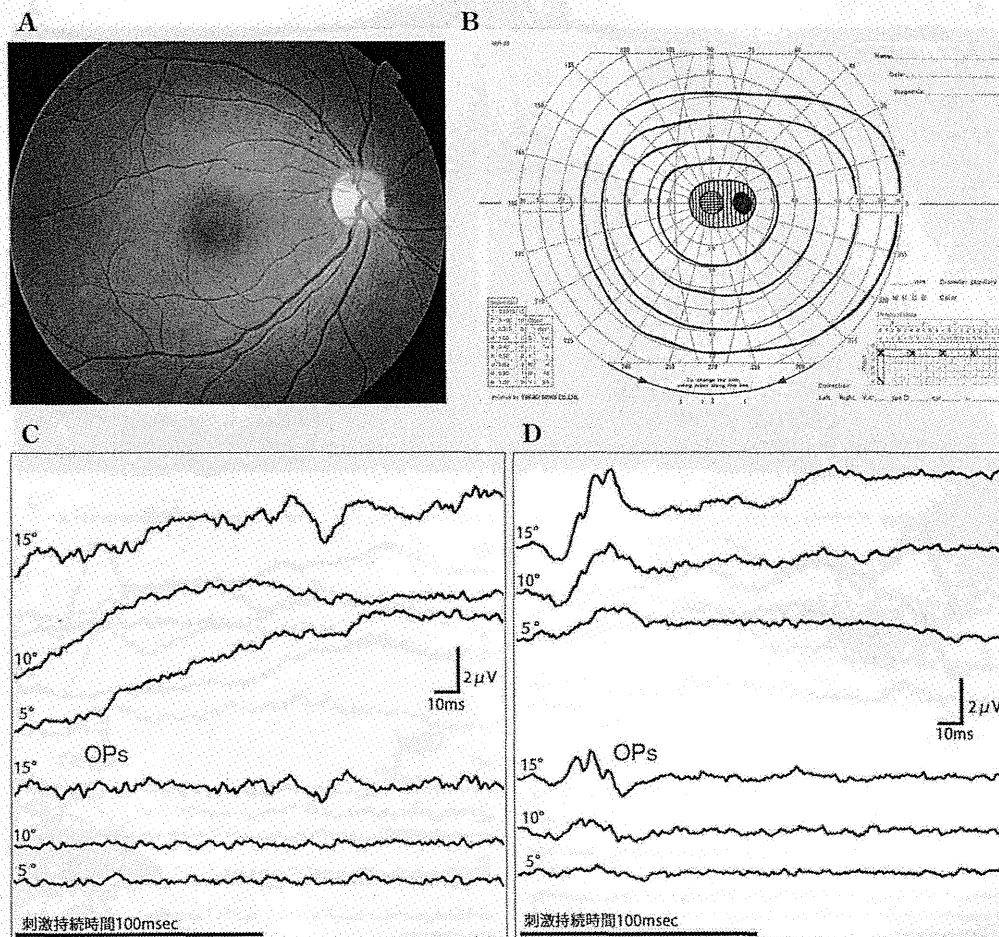


図7 AZOORの眼底所見(A), Goldmann 視野所見(B), 黄斑部局所 ERG 所見(C, D)

眼底所見 (A) は正常で, Goldmann 視野計で中心暗点を認める (B)。黄斑部局所 ERG では正常である左眼所見 (D) に比べて 5 度刺激, 10 度刺激, 15 度刺激への反応が顕著に低下している (C) (29 歳女性)。

フリッカの遅延と眼電位図 (EOG) の L/D 比の低下が有用な所見として報告されている⁷⁶⁾ (図 7)。

おわりに

局所 ERG を用いて黄斑部の客観的機能評価を行うことで, 黄斑疾患における正確な診断, 病態の理解が可能となる。その他の検査機器との併用の中で, 包括的な疾患理解が進み, 眼科医が臨床診療において学術的興奮を覚える機会がより多く持てるようになることが望まれる。

文献

- 1) Miyake Y : Focal Macular ERGs. In : Electrodiagnosis of Retinal Diseases. 20-32, Springer, Tokyo, 2005
- 2) Hirose T, Miyake Y, Hara A : Simultaneous recording of electroretinogram and visual evoked response. Focal stimulation under direct observation. Arch Ophthalmol 95 : 1205-8, 1977
- 3) Fry G, Bartley H : The relation of stray light in the eye to the retinal action potential. Am J Physiol 111 : 335-40, 1935
- 4) Arden GB, Bankes JL : Foveal electroretinogram as a clinical test. Br J Ophthalmol 50 : 740, 1966
- 5) Jacobson JH, Kawasaki K, Hirose T : The human electroretinogram and occipital potential in response to focal illumination of the retina. Invest