

機関番号：31201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20592056

研究課題名（和文）局所網膜電図を用いた緑内障の視機能評価

研究課題名（英文）Evaluation of visual function in glaucomatous eyes by means of focal electroretinograms

研究代表者

町田 繁樹（MACHIDA SHIGEKI）

岩手医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30285613

研究成果の概要（和文）：局所網膜電図（ERG）には網膜神経節細胞に由来する photopic negative response（PhNR）が含まれている。今回、局所 ERG の PhNR の緑内障への臨床応用を試みた。その結果、PhNR は緑内障の視野変化、視神経乳頭および網膜神経線維層厚の変化に相関していた。また、早期緑内障診断の感度および特異度は 91% であった。これらの結果から、局所 ERG の PhNR は緑内障の視機能を他覚的に評価するうえで重要な指標となると思われた。

研究成果の概要（英文）：The photopic negative response（PhNR）of the focal electroretinogram（ERG）is driven by retinal ganglion cells. In the present series of studies, we attempt to apply the PhNR of the focal ERG to patients with glaucoma. We found that the PhNR was well correlated the local retinal sensitivity measured by the static visual field test, morphology of the optic nerve head and retinal nerve fiber layer thickness. The sensitivity and specificity to diagnose early glaucoma were 91%. Based on these results, the PhNR of the focal ERG could be a good objective parameter to measure the visual function of glaucoma patients.

交付決定額

（金額単位：円）

|         | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2008 年度 | 3,100,000 | 930,000   | 4,030,000 |
| 2009 年度 | 500,000   | 150,000   | 650,000   |
| 2010 年度 | 300,000   | 90,000    | 390,000   |
| 年度      |           |           |           |
| 年度      |           |           |           |
| 総計      | 3,900,000 | 1,170,000 | 5,070,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：緑内障、網膜電図、網膜神経節細胞

## 1. 研究開始当初の背景

Photopic negative response（PhNR）は、錐体 ERG の b 波に続く陰性波で網膜神

経節細胞（RGC）に由来する。緑内障では RGC が障害を受けるため、PhNR 振幅が減少することが知られている。しかし、残念

ながら我々のデータでは、PhNR振幅は早期の緑内障で低下するものの、早期の緑内障を検出できる感度は60%と低い。つまり、PhNRは早期緑内障検出のためのスクリーニング検査としては不十分である。その原因として、緑内障病変が限局性であることが挙げられる。緑内障は傍黄斑部の網膜神経節細胞の障害から発症することが多い。これまで記録してきたERGは、全視野刺激で得られる網膜全体の応答を反映した全視野刺激ERGである。全視野刺激ERGのPhNRでは、早期の緑内障の限局性機能異常を検出できない可能性が高い。一方、傍黄斑部の網膜の機能検査ができれば、緑内障の早期診断能力が向上する可能性が考えられる。

## 2. 研究の目的

黄斑あるいは傍黄斑部の局所網膜を刺激できる局所ERG刺激装置を用いて、局所網膜のPhNRを記録し、局所ERGで得られるPhNRの緑内障診断における有用性を検討することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### 【対象】

当施設で経過観察している 開放隅角緑内障 (OAG) 113例を対象とした。緑内障のstageとしては、極早期～進行例までの症例を含む。年齢を match させた正常者をコントロールした (42眼)。全ての症例に対して、検査の内容・意義を十分に説明し、インフォームドコンセントを文書で頂いた。

### 【方法】

#### (1) 全視野刺激および局所ERGの記録

岩手医大眼科に既設のLED光刺激装置を用いて全視野刺激ERGを記録した。40 cd/m<sup>2</sup> の 470 nm の青色光で明順応し、1,584cd/m<sup>2</sup> の 640 nm の赤色光で刺激し錐体ERGを記録した。

既設の局所ERG刺激装置を用いて黄斑部ならびにその上耳側と下耳側の眼底後極部網膜の局所応答を記録する。刺激範囲は直径15度とし、刺激時間は10および100 msecの二種類の白色刺激を用いる。この刺激方法によりa-wave, b-wave, PhNR, OFF responseおよび律動様小波 (OPs) を記録し、それぞれを解析した。

#### (2) 静的量的視野の測定

岩手医大眼科に既設のHumphry自動視野計の10-2および24-2 SITA standardプログラムを用いて静的量的視野を測定した。得られたデータから Mean deviation (MD) と pattern standard deviation (PSD) を求め、それぞれと全視野刺激ERGおよび局所ERGで得られた各成分 (特にPhNR 振幅) との相関を検討した。

#### (3) 視神経乳頭形状の解析

岩手医大眼科に既設の Heiderberg Retina Tomography (HRT II) を用いて視神経乳頭の形状を解析した。視神経乳頭の rim area, rim volume, cup volume, rim/cup volume ratio 等と全視野刺激ERGおよび局所ERGで得られた各成分 (特にPhNR 振幅) との相関を検討した。

#### (4) 網膜神経線維層厚の計測

岩手医大眼科に既設の Scanning laser polarimetry (GDx) を用いて視神経乳頭周囲の神経線維層厚を測定し、全視野刺激ERGおよび局所ERGで得られた各成分 (特にPhNR 振幅) との相関を検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 緑内障眼での PhNR の変化

OAG の局所 PhNR は、記録部位によってその振幅が異なる場合があった。例えば、早期OAGで、下鼻側の僅かな感度低下がある場合、同部位に一致した上耳側から得られた局所PhNR 振幅のみが低下した。このように、数か所から局所ERGを記録することで、早期の緑内障による機能変化を捉えることができた。

病期別に分けて局所 PhNR 振幅をみると、どの部位でも早期から局所 PhNR の振幅は正常の約50%に低下した。その後、病期の進行に伴って徐々に低下した。

### (2) 局所 PhNR と視野検査で得られた網膜感度の関係

局所 PhNR 振幅と ERG 記録部位の網膜感度 (dB) との関係は、非線形的であった。つまり、網膜感度 (dB) が少し低下しただけで focal PhNR 振幅は大きく低下した。更に網膜感度 (dB) が低下しても、focal PhNR 振幅はほとんど変化しなかった。このことから、局所 PhNR は緑内障の早期診断に有用と考えられた。また、言い換えると、局所 PhNR は進行例の経過観察には不適當であり、網膜

感度 (dB) を用いて経過観察するべきである。このように、局所 PhNR 振幅と網膜感度 (dB) が非線形的な関係にあるのは、dB が log 値であるためである。dB=10 log (1/Lambert) なので、1/Lambert=10<sup>0.1×dB</sup> と表すことができる。dB を log 値から linear 値 (1/Lambert) に変換すると、focal PhNR 振幅と網膜感度の関係は線形的になった。

### (3) PhNR と形態との関係

網膜神経線維の走行に類似した刺激スポットを作成し、刺激部位に一致した網膜神経線維層厚 (RNFLT)、視神経乳頭の rim area および cup/disc area ratio と局所 1 PhNR の関係をみてみると、局所 PhNR 振幅もこれらの形態的な指標と有意に相関していた。

### (4) PhNR の診断能力

PhNR を OAG 診断に用いた場合の診断能力を感度および特異度であらわしてみた。Full-field PhNR の場合、感度と特異度はそれぞれ 77 および 90 %であった。しかし、早期緑内障に限ると、感度は 57 %に低下する。従って、full-field PhNR は緑内障の早期診断に有用な検査法とは言えない。

局所 PhNR を早期の緑内障の診断をした場合、感度および特異度はそれぞれ 75 および 95 %であった。黄斑部に加えて黄斑部の上および下耳側の網膜からも局所 ERG を記録しているが、それぞれの部位の感度および特異度には大きな違いはなかった。

前述したように、早期の OAG では 3 か所から記録した focal PhNR のうちいずれかが正常値以下に低下していることがある。このような症例を緑内障と診断し、全てが正常の場合に正常と診断した。この診断基準を用いると、早期緑内障を検出できる感度および特異度はそれぞれ 91%であった。このように局所 ERG も数か所の網膜から記録することで、緑内障の診断能力を向上できる。また、多局所 ERG では更に多くの部位から PhNR を記録できるので、RGC の局所的な機能異常を捉える能力が更に向上する可能性がある。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件、1-12 は査読あり、13-17 は査読なし)

1. Machida S, Raz-Prag D, Fariss RN,

Sieving PA, Bush RA. Photopic ERG negative response from amacrine cell signaling in RCS rat retinal degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008; 49: 442-452.

2. Machida S, Gotoh Y, Toba Y, Ohtaki A, Kaneko M, Kurosaka D. Correlation between photopic negative response and retinal nerve fiber layer thickness and optic disc topography in glaucomatous eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008; 49: 2201-2207.

3. Machida S, Toba Y, Ohtaki A, Gotoh Y, Kaneko M, Kurosaka D. Photopic negative response of focal electroretinogram in glaucomatous eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008; 49:5636-5644.

4. Kurimoto Y, Kondo M, Ueno S, Sakai T, Machida S, Terasaki H. Asymmetry of focal macular photopic negative response (PhNR) in monkeys. Exp Eye Res. 2009; 88: 92-98.

5. Shioya S, Machida S, Kurosaka D. Safety of intravitreal administration of bevacizumab for age-related macular degeneration evaluated by the full-field and focal macular electroretinograms. J Iwate Med Assoc. 2009; 61: 17-22.

6. Yokoyama D, Machida S, Takahashi T, Tamada K, Kurosaka D. Predominant loss of rod electroretinogram in acute annular outer retinopathy. Jpn J Ophthalmol 2010; 53 558-560.

7. Machida S, Tamada K, Oikawa T, Kaneko M, Yokoyama D, Kurosaka D. Sensitivity and specificity of photopic negative response of focal electroretinograms in detecting glaucomatous eyes. Br J Ophthalmol 2010; 94: 202-208.

8. Tamada K, Machida S, Oikawa T, Miyamoto H, Nishimura T, Kurosaka D. Correlation between photopic negative response of focal electroretinograms and local loss of retinal neurons in glaucoma. Curr Eye Res. 2010; 35: 155-164.

9. Yokoyama D, Machida S, Kondo M, Nishimura T, Terasaki H, Kurosaka D. Pharmacological dissection of multifocal electroretinograms of rabbits with Pro347L rhodopsin mutation. Jpn J Ophthalmol. 2010; 54: 458-466.
10. Nishimura T, Machida S, Tamada K, Kurosaka D. Depolarizing pattern of the focal macular electroretinogram in case of polypoidal choroidopathy treated with photodynamic therapy. Jpn J Ophthalmol. 2010; 54: 509-511.
11. Machida S, Tamada K, Oikawa T, Gotoh Y, Nishimura T, Yokoyama D, Kurosaka D. Comparison of photopic negative response between full-field and focal electroretinograms in detecting glaucomatous eyes. J Ophthalmol. 2011.
12. Machida S, Ohoguro H, Suzuki M, Tateda M, Kurosaka D. Melanoma-associated retinopathy associated with intranasal mucosal melanoma. Doc Ophthalmol. 2011, in press.
13. 町田 繁樹. 臨床と研究の接点「網膜神経節細胞に由来する ERG の成分—Photopic negative response (PhNR)—」. 神経眼科 2010; 27: 66-75.
14. 町田 繁樹. 総説 ERG の神経節細胞成分 PhNR. 眼科 2010; 52: 293-304.
15. 町田 繁樹. 黄斑部局所 ERG の機能評価について教えてください. あたらしい眼科 2010; 27: 117-121.
16. 町田 繁樹, 金子 宗義. 多局所 ERG を用いた RGC 評価は可能でしょうか? あたらしい眼科 2010; 27: 229-231
17. 町田 繁樹. 眼科医にもわかる生理活性物質と眼疾患の基本 13. HGF. 臨眼 2011; 65: 22-26.

[学会発表] (計 21 件)

1. 町田繁樹, 後藤恭孝, 鳥羽良陽, 大瀧亜季, 金子宗義, 黒坂大次郎. 緑内障の網膜電図 (ERG) 所見. 岩手医学会第 595 回例会. 2008 年 9 月 26 日. 岩手医科大学附属図書館.
2. 鍋島隆司, 町田繁樹, 黒坂大次郎. 黄斑円孔手術における 20G および 23G システムの比較. 岩手医学会第 596 回例会.

2008 年 10 月 29 日. 岩手医科大学附属図書館.

3. 玉田邦房, 町田繁樹, 横山大輔, 黒坂大次郎. 黄斑部局所網膜電図が診断に有用だった視神経萎縮の 1 例. 岩手医学会第 596 回例会. 2008 年 10 月 29 日. 岩手医科大学附属図書館.
4. 玉田邦房, 町田繁樹, 横山大輔, 黒坂大次郎. 緑内障における局所網膜電図と網膜神経線維層厚および神経乳頭形状の関係. 第 113 回日本眼科学会総会. 2009 年 4 月 16 日. 東京国際フォーラム.
5. 玉田邦房, 町田繁樹, 横山大輔, 黒坂大次郎. 黄斑部局所網膜電図が診断に有用だった視神経萎縮の 1 例. 第 56 回日本臨床視覚電気生理学学会. 2008 年 9 月 6 日. 日本教育会館.
6. 町田繁樹, 玉田邦房, 及川 拓, 金子宗義, 横山大輔, 黒坂大次郎. 開放隅角緑内障の診断における full-field と focal ERG の比較. 第 56 回日本臨床視覚電気生理学学会. 2008 年 9 月 6 日. 日本教育会館.
7. 横山大輔, 町田繁樹, 高橋公美, 玉田邦房, 黒坂大次郎. Acute annular outer retinopathy (AAOR) の網膜電図および眼底造影所見. 第 56 回日本臨床視覚電気生理学学会. 2008 年 9 月 6 日. 日本教育会館.
8. 町田繁樹. 網膜内層機能評価としての黄斑部局所 ERG. 第 112 回日本眼科学会総会 イブニングセミナー. 2008 年 4 月 18 日. パシフィコ横浜.
9. 町田繁樹. 多局所 ERG の問題点 1 ノイズの起源と除去方法. 第 56 回日本臨床視覚電気生理学学会. シンポジウム. 2008 年 9 月 6 日. 日本教育会館.
10. 町田繁樹. 網膜色素変性の治療の展望. 第 4 回 JRPS 網脈絡膜変性フォーラム. 2008 年 9 月 7 日. 日本教育会館.
11. 町田繁樹. 緑内障の黄斑機能を ERG で評価する. 第 62 回日本臨床眼科学会 シンポジウム. 2008 年 10 月 23 日. 東京国際フォーラム.
12. 町田繁樹. どうなる?、どうよむ?、ERG. 第 62 回日本臨床眼科学会 インストラクションコース. 2008 年 10 月 23 日. 東京国際フォーラム.
13. 町田繁樹. 神経栄養因子による変性モデルの治療. 第 113 回日本眼科学会総会

- シンポジウム. 2009年4月16日. 東京国際フォーラム.
14. 西村智治、町田繁樹、玉田邦房、横山大輔、黒坂大次郎. 加齢黄斑変性における ranibizumab 投与による網膜神経節細胞への影響. 第58回日本臨床視覚電気生理学会. 2010年10月9日. いわて県民情報交流センター.
  15. Machida S., Toba Y, Ohtaki A, Gotoh Y, Kaneko M, Kurosaka D. Photopic negative response of focal electroretinogram in glaucoma. ARVO. May 1, 2008, Fort Lauderdale.
  16. Machida S. Clinical values of the PhNR in optic nerve disease, glaucoma and inner retinal disease. Korean Society for Clinical Electrophysiology of Vision. October 10, 2008. Seoul.
  17. Machida S. Animal models (rat and mice) with retinal degeneration. Korean Society for Clinical Electrophysiology of Vision. October 10, 2008. Seoul.
  18. Machida S. Assessment of visual function in glaucoma using photopic negative response. APAO-AAO Joint Congress. May 18, 2009. Bali.
  19. Tamada K, Machida S., Oikawa T, Miyamoto H, Nishimura T, Kurosaka D. Correlation between photopic negative response of focal electroretinograms and local loss of retinal neurons in glaucoma. ARVO. May 4, 2010, Fort Lauderdale.
  20. Yokoyama D, Machida S., Kondo M, Nishimura T, Terasaki H, Kurosaka D. Pharmacological dissection of multifocal electroretinograms of rabbits with Pro347L rhodopsin mutation. ARVO. May 6, 2010, Fort Lauderdale.
  21. Machida S., Tamada K, Oikawa T, Kaneko M., Yokoyama D, Kurosaka D. Sensitivity and specificity of photopic negative response of focal electroretinograms in detecting glaucomatous eyes. ARVO. May 4, 2010, Fort Lauderdale.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
○出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者  
町田 繁樹 (MACHIDA SHIGEKI)  
岩手医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：30285613

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者