

パターン反転視覚誘発電位を用いた
イヌの視力評価に関する研究

酪農学園大学大学院
獣医学研究科
獣医学専攻博士課程

伊藤洋輔

伴侶動物医療教育分野 画像診断学教育ユニット
指導教員 教授 中出哲也

2015年度

目次

	頁
緒論	1
第 I 章 酸素セボフルラン吸入麻酔が パターン反転視覚誘発電位 (P-VEP) へ与える影響の検討	
小諸	4
材料と方法	6
結果	13
考察	18
小括	21
第 II 章 眼屈折度が P-VEP へ与える影響の検討	
小諸	22
材料と方法	24
結果	27
考察	30
小括	33
第 III 章 P-VEP を用いた健常ビーグル犬での視力評価	
小諸	34
材料と方法	36
結果	39
考察	42
小括	44

第IV章 イヌ白内障臨床例における P-VEP を用いた

白内障眼および非白内障眼の視力評価

小諸	45
材料と方法	47
結果	51
考察	58
小括	60
総括	62
謝辞	66
引用文献	67

緒論

視機能検査法には、特性の違いにより様々な検査方法があり、検査の目的により使い分けられている。中でも電気生理学的検査には、網膜視細胞の機能を評価する検査法である網膜電図検査と、視覚中枢までの視路全てを非侵襲的に評価する視覚誘発電位（visual evoked potential; VEP）検査がある。視覚刺激である光（光子）は、角膜、前房、水晶体、および硝子体などの中間透光体を通過し、一次ニューロンである網膜の視細胞で受容され、電気刺激へ変換される。視細胞で変換された電気刺激は、二次ニューロンである双極細胞、三次ニューロンである網膜神経節細胞へ伝達され、視神経、視交叉、視索、外側膝状体、および視放線を通り大脳皮質視覚野へ到達することで、視覚刺激として認識される。この時、大脳皮質視覚野で起こる電位変化が VEP であり、VEP が記録されれば対象は視覚刺激を認識したと客観的に判断することが出来る。

ヒト医療では VEP 検査が、視神経疾患や頭蓋内の視路が障害されるような疾患の診断に用いられている他、視路の他覚的評価が出来るという特性を利用し、心因性視覚障害や詐病の検査、また知的障害を持つ患者や、検査に協力を得ることが難しい乳幼児の視覚検査にも用いられている[48]。一方、イヌを用いた毒性試験に関する VEP の報告はあるものの[32]、臨床応用に関する報告は乏しく、それ故に、現在の獣医療においては検査法が十分に確立していないのが実情である。

VEP 検査には、単一のフラッシュ刺激を用いたフラッシュ VEP (F-VEP) と、輝度の異なる 2 色の格子状パターン模様を反転することで視覚刺激を行うパターン反転 VEP (P-VEP) に大別される。P-VEP ではさらに、刺激パターンのパターンサイズを変えることにより、被検眼の解像度をより詳細に調べることが可能である。この P-VEP を利用し、ヒト医療において、

前述のような疾患の検査だけではなく、視力の他覚的評価を行うことも可能であるという報告がある[1, 18, 21, 30, 34, 48, 49]。視力評価は、本邦では主にランドルト環、諸外国ではスネレン視標や E 視標を用いて、被検者自身の判断に委ねる自覚的視力検査が一般的である。しかし、検査に非協力的な被検者の場合、自覚的視力検査は不可能であり、そのような状況では、P-VEP を用いた他覚的視力検査法が用いられる。

現在、臨床獣医眼科学においては、視覚を維持することが最重要項目とされている。ここ数年は、我が国におけるイヌの飼育頭数は減少に転じてはいるものの、未だ 1000 万頭近い数であると推計され、また全飼育頭数における純血犬種の割合は大きな数を占めている。それら純血犬種に遺伝的特異性があり、視覚が障害される代表的な疾患として白内障がある[10]。現在、白内障に対する根本的な治療法としては外科的治療法しか存在しない。現在、行われているイヌおよびヒトの白内障外科的治療法は、水晶体超音波乳化吸引 (pachoemulsification and aspiration; PEA) および眼内レンズ (intraocular lens; IOL) 挿入併用術が最も一般的である。ヒト医学眼科では、眼内レンズの普及および改良、水晶体超音波乳化吸引術の普及、術式の進歩により、今では成功率の高い一般的な手術方法となっている。一方、獣医眼科学においても、1997 年に国内で初めてイヌ用眼内レンズが発売された。それと共にイヌにおける PEA および IOL 挿入併用術が徐々に普及し、眼内レンズの改良とも相まって、今現在では数多くの施設において施術されている[26, 53]。近年ではその術式も成熟してきており、手術成績も向上している[24, 27]。

前述のように、現在では獣医学領域においても白内障の外科的治療は一般化しており、その目的は視覚の維持および向上である。しかし、現在の獣医療においては、視力の概念が存在せず、視覚の評価は視覚を有するか

否かでしか判断されていない。したがって、白内障外科的治療においても、視覚が向上したか否かの定性的な評価しか行っておらず、どの程度視力が向上したかを定量的に評価出来ていない。イヌにおいても視力の評価法が確立されれば、飼育者に対してより詳細な病状やアフターケアの説明を行うことが可能になり、動物の生活の質（QOL）の向上にも寄与すると考えられ、ひいては、視力向上を目的とした治療法の選択が可能となることも期待できる。

本研究では、P-VEP を用いたイヌにおける他覚的視力評価法を確立することを目的として、イヌにおける P-VEP の基礎的、および臨床的研究を行った。VEP 検査を動物で実施する場合の問題として、視覚刺激を行う刺激装置を注視させる必要があること、また微弱な脳波を検出する特性上、体動による筋電位などのノイズ混入を防ぐために鎮静処置あるいは全身麻酔による不動化が必要となる。それ故、第 I 章では、麻酔深度と P-VEP の関係を検討するため、現在獣医療で一般的に用いられている吸入麻酔薬であるセボフルランが、P-VEP へ与える影響を検討した。第 II 章では眼屈折度が P-VEP に与える影響を検討し、第 III 章では、前章の結果を基に、健常ビーグル犬を用いて P-VEP による他覚的視力評価を試みた。最後に第 IV 章では、イヌの白内障臨床例を用いて、P-VEP による他覚的視力評価を試みた。

第 I 章 酸素セボフルラン吸入麻酔が P-VEP へ与える影響の検討

小緒

VEP には、視覚刺激にフラッシュ刺激を用いる F-VEP と、格子状パターン刺激を用いる P-VEP が存在する。大脳皮質視覚野は、F-VEP におけるフラッシュ光刺激のような網膜全域が均一に刺激される光刺激よりも、輪郭やコントラストの異なる図形のような光刺激に対してより感受性が高いとされている [2]。そのため、コントラストが異なり、一定時間間隔で格子縞模様が反転する P-VEP では、比較的弱いエネルギーの光刺激でも大脳皮質視覚野を刺激し得るとされ、また F-VEP に比べ、VEP 波形や潜時の変動が小さいとされている [12]。

獣医眼科学においては、P-VEP の報告は非常に少ないものの、イヌにおいてその有用性が報告されている [33]。さらに近年、伊藤らは P-VEP を用いてイヌにおける他覚的視力評価の可能性を報告している [20]。

P-VEP の記録の際には、被検動物に刺激装置を注視させる必要があるが、イヌをはじめとする獣医学領域の対象動物においては、意識下で刺激装置を注視させることは困難であり、必然的に鎮静処置あるいは全身麻酔による不動化が必要となる。しかし、一般的に全身麻酔薬は中枢神経系 (CNS) 抑制作用があり、脳波の一つである VEP にも影響を与える可能性がある。医学領域においては、注射麻酔薬あるいは吸入麻酔薬が VEP に与える影響について報告されている [3, 7, 9, 22, 29, 31, 40, 42]。本研究は、イヌにおいて視力評価を行うことを目的としているが、白内障手術の前後での視力評価では、全身麻酔下での P-VEP 記録を行うことが想定される。我が国でイヌの吸入麻酔薬として一般的に用いられているセボフルランが、イヌの VEP へ与える影響を検討した報告はない。

Bispectral Index (BIS) は、CNS の活動状態を客観的に把握する指標として用いられ、脳波を基に導出される。医学領域において全身麻酔の催眠状態の指標として BIS モニターが臨床的に利用されることもあり、その有用性も報告されている [4, 14, 23, 43, 51]。Greene らは、イヌにおいて臨床的に外科手術で用いられる濃度 (1.36-4.8 %) のセボフルラン吸入麻酔と BIS 値の関係を検討し、セボフルラン濃度の増加に伴い BIS 値が低下していくと報告しており、イヌにおいても中枢神経系の抑制状態把握の指標になり得るとされる [15]。

本章では、実験ビーグルを用いて、P-VEP の刺激パターンサイズおよび刺激距離を一定にし、酸素-セボフルラン (OS) 吸入麻酔の麻酔深度を変化させて P-VEP および BIS 測定を行い、OS 吸入麻酔による CNS の抑制が P-VEP に与える影響を検討した。

材料と方法

1. 供試動物

臨床的に健康なビーグル犬 6 頭（雄 3 頭，雌 3 頭）を用いた。年齢は 5～7 歳（平均 6.0 歳）、体重は 11.6～15.6kg（平均 14.0kg）であった。被検眼は全ての供試犬において右眼とした。供試犬は、本実験実施前に、眼科検査として威嚇瞬目反応、対光反射、眼圧測定、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査および網膜電図検査を実施し、神経学および眼科的異常がない事を確認した。供試犬は、本実験実施 8 時間前より絶飲絶食とした。本実験は酪農学園大学動物実験委員会の定めるガイドラインに基づいて実施した。（動物実験承認番号：第 VH22B3 号）

2. 麻酔方法

全ての全身麻酔処置は以下の方法で行った。供試犬は麻酔用マスクにより OS 麻酔で導入し、先端に気道内ガスサンプリングチューブ（8 Fr, 100 cm; フィーディングチューブ, テルモ, 東京）が取り付けられたカフ付気管チューブ（35 Fr; ファイコン, 富士システムズ, 東京）を気管挿管し、右側横臥位にてセボフルラン専用気化器（セボフルラン ASV-5, 木村医科, 東京; Ohmed Sevotec3, デーテックス・オメダ, 東京）を 3%に設定し、OS 麻酔を開始した。OS 麻酔には、セボフルラン専用気化器を回路外気化器として搭載した吸入麻酔器（Siesta 21, 木村医科, 東京）および再呼吸循環回路を用いた。麻酔導入後、橈側皮静脈に 22 ゲージ（G）または 24G の血管カテーテル（スーパーキャス, メディキット, 東京）を留置した。

1) セボフルラン最小肺胞濃度（MAC; minimum alveolar concentration）測定

セボフルランの MAC 測定は、Ko らの方法に従い、Tail Clamp 法により行った[25]。

各供試犬の尾を、タオル鉗子(バックハウスタオル鉗子, MIZUHO, 東京)の径と同径となる部分を剃毛し、これを鉗圧部とした。各供試犬は、セボフルラン麻酔導入後、終末呼気セボフルラン濃度 (ETSEV) 2.4 %で 30 分間平衡化した。平衡化後、尾の鉗圧部をタオル鉗子の第三ラチェットまで閉じ鉗圧した。タオル鉗子は 60 秒間、もしくは有効な体動を示すまで鉗圧を維持した。有効な体動とは、頭部または四肢を動かすことと定義し、発咳、咀嚼、嚥下および努力性呼吸は含まないこととした。有効な体動が認められた場合のみ「反応あり」、それ以外の場合は「反応なし」とした。鉗圧により「反応あり」だった場合、ETSEV を 0.2 % 上げ、「反応なし」だった場合、ETSEV を 0.2 % 下げ、ETSEV の調節後は 20 分間の平衡化を行い、再度鉗圧刺激し反応を観察するという作業を繰り返し行った。「反応あり」から「反応なし」あるいは「反応なし」から「反応あり」へ、反応の変化が認められた前後の ETSEV の平均値を MAC とした。MAC は 3 回測定し、その 3 回の平均値をその供試犬の最終的な MAC 値として算出した。

2) P-VEP 記録時の麻酔方法

全ての供試犬は、麻酔用マスクにより OS 麻酔導入後、気管チューブを挿管し、腹臥位にて各供試犬の 1.25 MAC に相当するセボフルラン濃度で麻酔を開始した。麻酔開始後、右前肢橈側皮静脈および後肢伏在静脈に静脈カテーテルを留置した。麻酔中は、生体情報モニター (COLIN BP-508, OMRON COLIN Co., Ltd., 東京) を用いて、心拍数、血圧、体温、ETSEV、終末呼気二酸化炭素濃度 (ETCO₂) をモニターした。また、従量式人工呼吸装置を用いて間欠的陽圧換気 (IPPV; 換気回数 12 回/分、呼気時間: 吸

気時間 = 1 : 2) で呼吸管理を行った。血圧は平均動脈血圧が 60 mmHg 以上、ETCO₂ は 35~40 mmHg に維持した。麻酔開始後は、右前肢橈側皮静脈に留置した静脈カテーテルより乳酸リンゲル液を 10 ml/kg/時間で静脈内輸液を開始した。体温は、温風ブランケットを用いて加温し、37.5~38.0 °C に維持した。麻酔中は、伏在静脈に留置した静脈カテーテルよりシリンジポンプを用いて臭化ロクロニウム(エスラックス, MSD, 東京)を 0.2~2.0 mg/kg/時間で持続静脈内投与を行った。

3. BIS 測定

各麻酔深度において BIS 測定を行った。BIS 測定には、BIS モニター (A-2000XP, Aspect Medical Systems, Natick, MA, U.S.A.) およびスパイラル電極 (ユニークメディカル, 東京) を用いた。電極は、基準電極を左右内眼角の中央の剃毛した皮膚に、2 本の記録電極のうち 1 本を頭頂部皮膚に、もう一方を右頬骨突起上の外眼角から約 2 cm 後方の皮膚にそれぞれ設置した。BIS 測定では、BIS 値、過去 60 秒間の良好な脳波シグナルの割合を表した入力信号クオリティインデックス値 (SQI)、および過去 60 秒間に測定された脳波中の平坦脳波の割合を表したサプレッション率 (SR) を記録した。

4. P-VEP 記録

1) 眼屈折度矯正

すべての供試犬において、被検眼である右眼の眼屈折度は、前原らの報告にしたがい、事前に検影法により測定した [28]。検影法には線レチノスコープ (ナイツストリークレチノスコープ RX-3A, ナイツ, 東京) と板付きレンズ (畑氏スキヤスコープ, はんだや, 東京) を用いた。検影法による眼

屈折度測定の前60分前に、調節麻痺薬として塩酸シクロペントラート（サイプレジン 1%，参天製薬，大阪）を点眼した。検影法は、検者眼と供試犬被検眼の距離を 50 cm に設定し、薄暗い照明下にて実施した。瞳孔内へ投射した入射光の動きと、眼底反射光の動きから同行、逆行、および中和を判定した。同行は入射光と反射光の動きが同方向であり、焦点が眼底より後ろにある状態、逆行は入射光と反射光の動きが逆方向であり、焦点が眼底より手前にある状態、中和は入射光の動きに関わらず反射光に動きが無く、焦点が眼底に合致している状態である。同行または逆行と判定した際は、板付きレンズを用いて、被検眼を中和させるのに必要なレンズの屈折度を求めた。得られた結果より、以下の計算式を用いて被検眼の屈折度を算出した。屈折度の単位は diopter (D) を用い、焦点距離 (m) の逆数で表される。

被検眼の眼屈折度 (D) = 中和に要した板付きレンズの屈折度 - 2 D

すべての被検眼はソフトコンタクトレンズ (PremiO, メニコン, 名古屋) を用いて -2 D に調節した。

2) P-VEP 記録の設定

各麻酔深度において、P-VEP 記録の前20分前に散瞳および調節麻痺処置としてシクロペントラート点眼液（サイプレジン 1%点眼薬，参天製薬，大阪）を被検眼に点眼した。P-VEP 記録にはポータブル ERG/VEP 装置 (LE-3000, TOMEY, 名古屋) およびパターン刺激装置 (PS-410, TOMEY) を用いた（表示色:黄色 (580 nm), コントラスト:75%, 平均輝度:15 cd/m², 総画素数:640×400, 表示領域:122×195 mm, 画素サイズ:0.22×0.22 mm,

フレームレート:60 Hz)。記録電極および基準電極には針型電極 (VEP 針電極, MAYO, 名古屋) を用いて、記録電極はinion 付近、基準電極はnasion 付近の皮下へそれぞれ刺入した。接地電極には皿型電極 (LE 用耳型電極, TOMEY) を用い、アルコールで脱脂した右耳介内面皮膚へ脳波電極糊 (EC2 electrode cream, GRASS TECHNOLOGIES, RI, U. S. A.) を塗布して設置した (図 1)。P-VEP 記録は、薄暗い照明下で行った。P-VEP 記録中は、記録眼である右眼の開瞼を維持するため開瞼器を装着し、また右眼球表面の乾燥を防止するため生理食塩水 (大塚生食注, 大塚製薬, 東京) を適宜点眼した。非記録眼である左眼は、視覚刺激されることを避けるためテープで閉瞼遮蔽した。

記録眼の角膜からパターン刺激装置までの距離は 50 cm に設定し、刺激パターンサイズは一辺が 7.31 mm (視角 = 50.3 arc-min) の格子縞パターンを用いた (図 2)。パターン反転刺激頻度は 3 rev/sec で、加算回数は 128 回とした。P-VEP 波形は、国際臨床視覚電気生理学会の定める基準[35]に従い、P100 潜時および N75-P100 振幅を評価した。

P-VEP 記録および BIS 測定は、各供試犬に 1.25 MAC に相当するセボフルラン濃度の OS 麻酔を 20 分間維持した後、測定を開始した。1.25 MAC での測定の後、同様に 0.0、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 および 2.75 MAC にて P-VEP および BIS 測定を行った。なお、それぞれの供試犬において、VEP 波形が消失し、波形が記録できなくなった麻酔深度で P-VEP 記録および BIS 測定を終了した。

5. 統計学的解析

各麻酔深度で得られた VEP 波形のうち、P100 潜時および N75-P100 振幅の平均値を求め、ウィルコクソンの符号付順位和検定を用いて比較検討

した。有意水準は 5%とした。

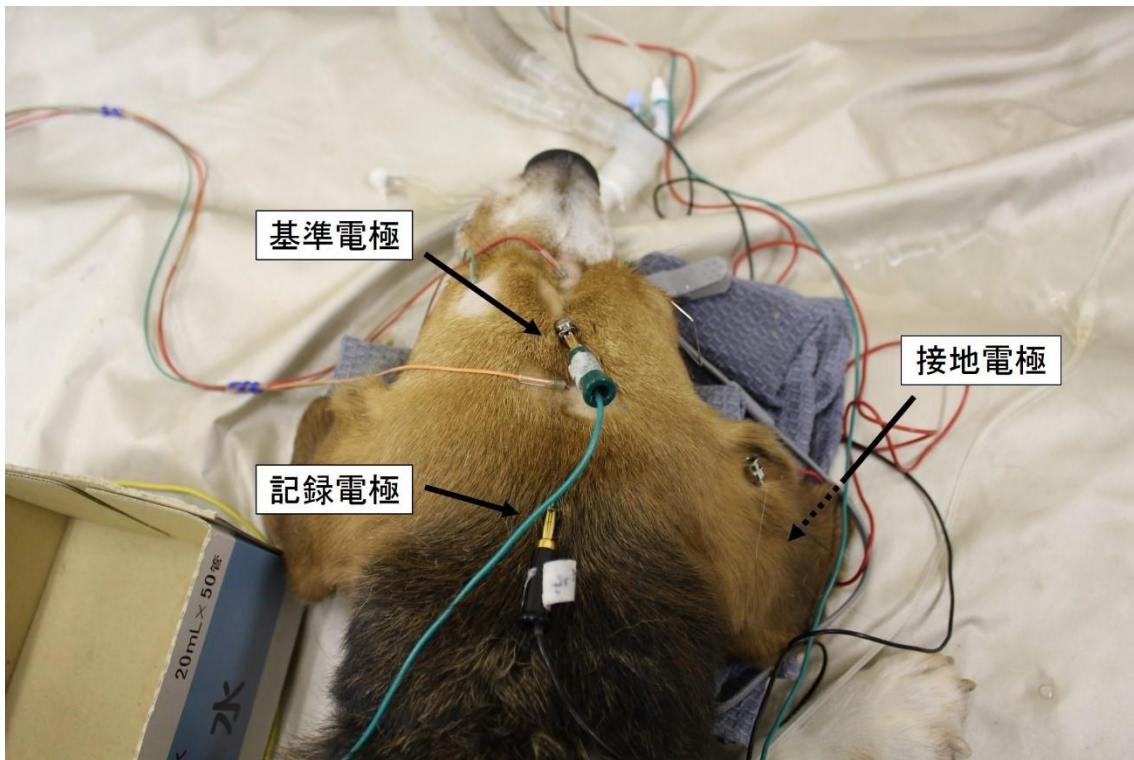


図 1. 電極設置部位

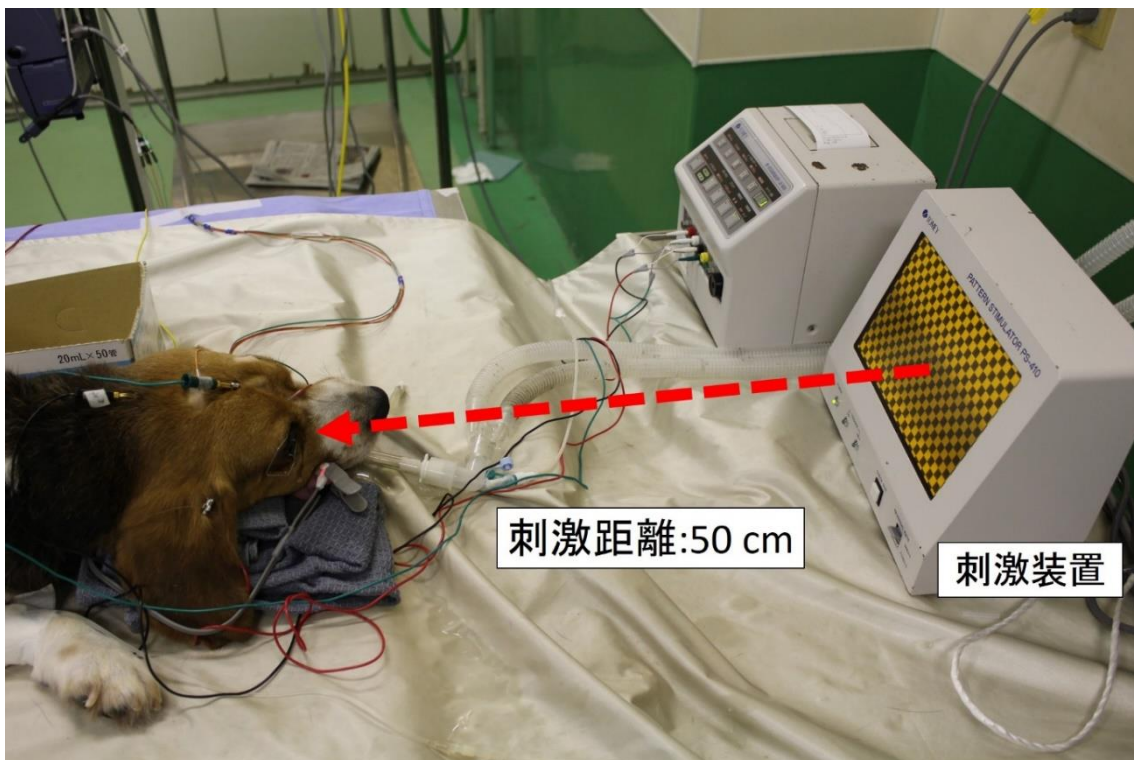


図 2. P-VEP 記録時の様子

結果

1. セボフルラン MAC および被検眼の眼屈折度

各供試犬のセボフルラン MAC および被検眼の眼屈折度は表 1 に示した。

2. P-VEP

各麻酔深度における P100 潜時および N75-P100 振幅の平均値を表 2 に示した。また、各麻酔深度で得られた VEP 波形を図 3 に示した。0.5 MAC から 1.5 MAC までは、全ての供試犬において P-VEP が測定可能だった。2.0 MAC において 6 頭中 4 頭で、2.5 MAC および 2.75 MAC においてそれぞれ 1 頭の VEP が消失した。

0.0 MAC から 1.5 MAC までの各麻酔深度間では、P100 潜時には、有意な差は認められなかった ($p > 0.05$)。

0.0 MAC から 1.5 MAC までの各麻酔深度間では、N75-P100 振幅には、有意な差は認められなかった ($p > 0.05$)。

3. BIS 値、SQI および SR 値

各麻酔深度における BIS 値、SQI および SR 値の平均値を表 3 に示した。これらの測定は、2.0 MAC までは全ての供試犬で行ったが、VEP の消失に伴い 2.5 MAC では 6 頭中 2 頭、2.75 MAC では 6 頭中 1 頭でのみ行った。

表 1. セボフルラン MAC および被検眼の眼屈折度

供試犬 No.	セボフルラン MAC (%)	被検眼の眼屈折度 (D)
1	1.95	+1.0
2	2.87	+2.0
3	2.33	+1.0
4	2.85	+2.0
5	2.05	+0.5
6	2.65	+3.0

表 2. 各麻酔深度における P100 潜時、および N75-P100 振幅

セボフルラン MAC	P100 潜時 (msec)	N75-P100 振幅 (μ V)
0.0	102.7 \pm 16.0	1.74 \pm 0.63
0.5	104.3 \pm 7.8	2.29 \pm 0.57
1.0	113.1 \pm 13.1	3.34 \pm 1.92
1.25	109.3 \pm 24.0	2.67 \pm 0.96
1.5	110.9 \pm 24.2	2.70 \pm 0.96
2.0	105.9, 102.8	2.03, 4.84
2.5	87.2	1.60
2.75	—	—

P100 潜時、および N75-P100 振幅の結果は、1.5 MAC までは 6 頭の平均値 \pm 標準偏差を示した。2.0 MAC において 6 頭中 4 頭、2.5 MAC において 6 頭中 1 頭の VEP が消失したため、2.0 MAC では 2 頭、2.5 MAC では 1 頭の P100 潜時および N75-P100 振幅の結果を列記した。

表 3. 各麻酔深度における BIS 値、SQI、および SR 値

セボフルラン MAC	BIS 値	SQI	SR (%)
0.0	79.2 ± 2.8	98.3 ± 3.2	2.8 ± 6.9
0.5	73.8 ± 2.6	97.8 ± 2.6	0
1.0	56.2 ± 4.0	96.8 ± 3.6	0
1.25	56.0 ± 5.4	96.3 ± 5.0	0
1.5	55.5 ± 14.2	77.8 ± 25.5	5.2 ± 10.8
2.0	43.0 ± 32.3	86.3 ± 18.3	37.7 ± 39.5
2.5	27, 23	71, 86	42, 45
2.75	88	67	9

BIS 値、SQI および SR 値の結果は、2.0 MAC までは 6 頭の平均値 ± 標準偏差を示した。2.5 MAC では 2 頭、2.75 MAC では 1 頭の結果をそれぞれ列記した。

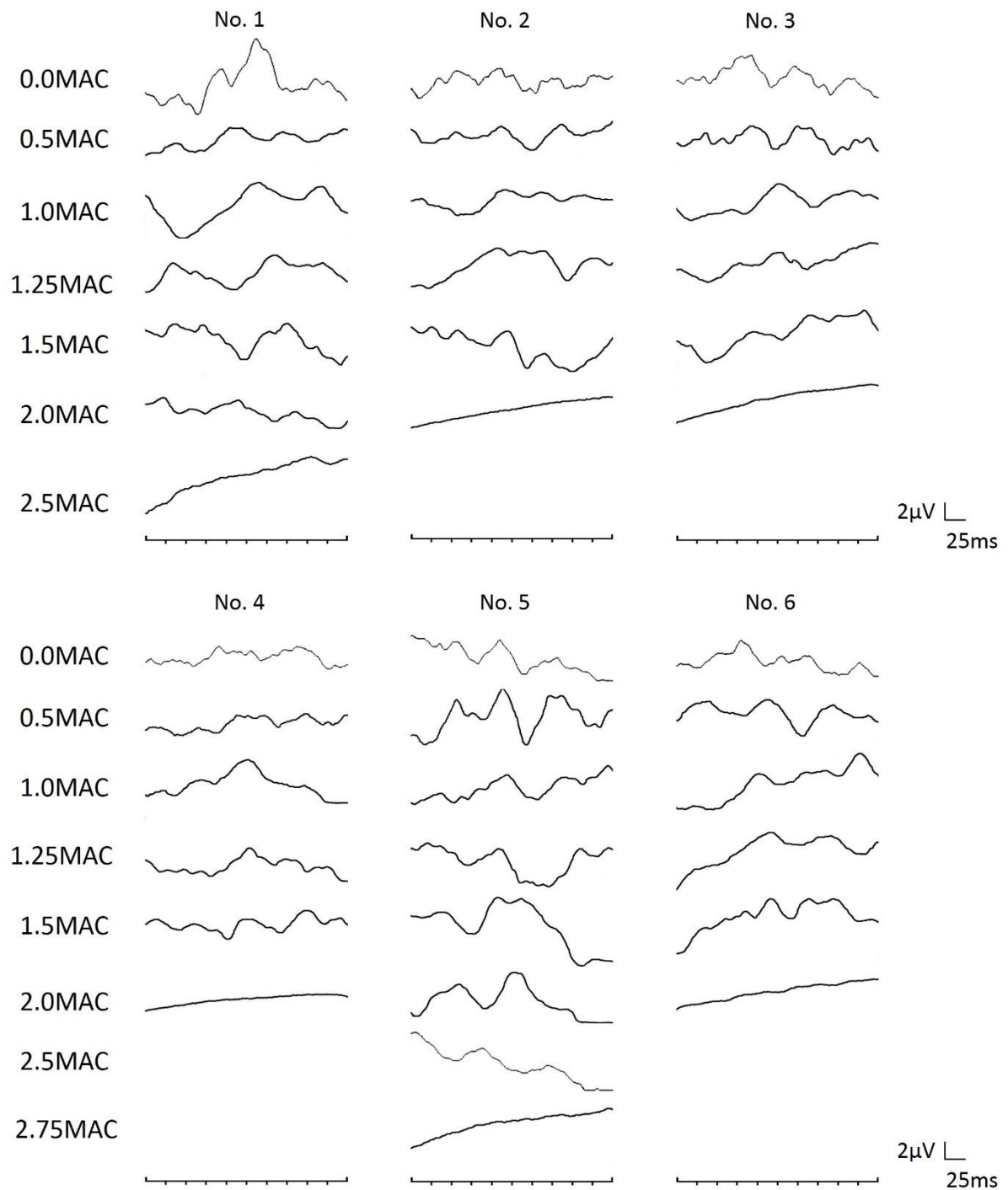


図 3. 供試犬 6 頭における各麻酔深度で得られた VEP 波形

2.0 MAC において、4 頭の VEP 波形が消失した。さらに、2.5 MAC で 1 頭、2.75 MAC で 1 頭の VEP 波形が消失した。

考察

本研究では、0.0 MAC から一般的な外科手術が可能な麻酔深度である 1.5 MAC までは、6 頭全てで P-VEP が記録され、またその間は麻酔深度を変化させても P100 潜時に有意な変化は認められなかった。動物の不動化が得られる、あるいは一般的な外科手術時の麻酔深度であれば、P-VEP 記録に際してセボフルラン吸入麻酔が P-VEP へ与える影響は無いと考えられた。

本研究では、既報と同様に麻酔深度が深くなるにつれ BIS 値は低下する傾向がみられ、1.5 MAC から 2.0 MAC にかけては、BIS 値は約 56 から約 43 へ低下し、それに伴い SR 値は約 5.2 %から約 38 %へ増加がみられた。さらに、1.5 MAC からは burst suppression が出現する個体がみられた。SR は CNS の活動が抑制されているときに出現する平坦脳波の割合を示す値であり、burst suppression は CNS の活動が抑制されているときに出現する脳波パターンである [4]。したがって、本研究では 1.5 MAC からは CNS の活動が強く抑制されはじめたと推察される。さらに、麻酔深度が 1.5 MAC 以上になるに従い、平坦脳波の割合が増加し、BIS 値は急激な低下がみられた。VEP は、視覚刺激が網膜から大脳皮質視覚野に到達したときに発せられる脳波である。平坦脳波の割合が増加し、burst suppression が出現するような深麻酔では、BIS 値の急激な低下がみられることから、視覚を司る大脳皮質視覚野を含む CNS の活動が強く抑制されていると判断でき、その結果として VEP が消失したと考えられた。また SQI は、全ての麻酔深度で 80 %程度を維持できており、全行程で良好な脳波測定を行うことが出来たと考えられた。

麻酔深度を変化させても、P100 潜時には有意な差は認められなかった。ヒトの F-VEP 記録において、セボフルランやイソフルランなどの吸入麻酔

の麻酔深度に依存して、P100 に相当する陽性波頂点潜時の延長および消失がみられると報告されている[9, 19, 22, 31]。また、ヒトの P-VEP において、被験者の刺激パターンの認識が良好な場合に P100 潜時は 100 msec 前後を示すとされ、対照的に被験者の視覚認識が不良あるいは困難な場合には、P100 潜時の延長あるいは VEP が記録されなくなると報告されている[6, 46, 47]。本研究では、被検眼である右眼は、検影法での眼屈折度測定を基に、刺激距離である 50 cm に焦点が合うように、眼屈折度を -2 D に矯正した。また、P-VEP 記録の 20 分前に調節麻痺薬であるシクロペントラートの点眼を行った。したがって、供試犬自身のピント調節能力や、屈折異常による影響は排除されているため、刺激パターンを明確に認識できていたと考えられる。しかしながら、本研究においては、セボフルラン吸入麻酔の麻酔深度に依存した P100 潜時の延長は認められず、この結果はヒトにおける F-VEP での報告と異なっていた。このことから、VEP が消失するほど CNS が強く抑制されるまでは、イヌにおいては視覚機能が維持されていると考えられた。

麻酔深度を変化させても、N75-P100 振幅には有意な差は認められなかった。しかし本研究においては、各供試犬の N75-P100 振幅の変動が大きく、比較および評価することが困難であった。ヒトの F-VEP において、イソフルランやセボフルランなどの吸入麻酔薬による全身麻酔では、麻酔深度に依存して N75-P100 振幅に相当する波形の振幅が低下するという報告がある[9, 19, 22, 31]。また一方で、ヒトの P-VEP 記録でも、被験者により N75-P100 振幅の変動が大きく、また無麻酔状態あるいは浅麻酔状態では同一被験者でも N75-P100 振幅の変動が大きいという報告もある[6]。ヒトにおいては、検査室の照明、被検眼の中間透光体の状態、刺激装置の固視が P-VEP の N75-P100 振幅に影響するとも言われている[6]。また、現

在のところ N75-P100 振幅に関する評価の統一見解が得られておらず、本研究においても N75-P100 振幅の評価は困難であった。

ヒトにおいて、様々な麻酔薬について VEP へ与える影響を検討した報告は多数ある[3, 7, 9, 22, 29, 31, 40, 42]。ヒトの F-VEP において、P100 に相当する陽性波頂点潜時が麻酔薬の用量に依存して有意に延長するとされ[9, 22, 31]、F-VEP が麻酔深度の指標になり得ると報告されている[16]。本研究では、1.5 MAC までは全ての供試犬で VEP が記録され、P100 潜時は 100 msec 前後で推移しており、有意な差は認められなかった。また、それぞれの供試犬において、VEP が消失する直前の麻酔深度までは正常な VEP 波形が記録された。従って、イヌにおける P-VEP は詳細な麻酔深度の指標にはなり得ないが、VEP が消失する麻酔深度は、一般的な外科手術時の適用範囲である 1.2~1.5 MAC よりも深麻酔状態であると考えられる。

本研究から、視覚を司る大脳皮質視覚野を含む CNS の活動が強く抑制されるまでは、視覚はほぼ正常に保たれていることが推察された。従って、今日獣医臨床の場で使用されているような麻酔薬ならびに鎮静薬によるイヌの麻酔および鎮静処置でも、CNS の活動が過度に抑制されない用量であれば、視覚には影響を与えない可能性が高いと考えられた。

小括

P-VEP では、格子状パターンが反転する刺激装置を用いるため、被検者は刺激装置を注視する必要がある。そのため獣医学領域においては、P-VEP 記録を行う場合、被検動物に刺激装置を注視させるために、鎮静あるいは全身麻酔による不動化処置が必要となる。イヌにおいて、P-VEP を用いた視力評価を行う場合、白内障手術時など全身麻酔下での P-VEP 記録が想定される。吸入麻酔薬として一般的に用いられているセボフルランが、イヌの P-VEP に与える影響を検討するため、CNS 活動の指標となる BIS 測定を併用し、P-VEP の刺激パターンサイズおよび刺激距離を一定とし、OS 麻酔深度を変化させて P-VEP 記録を行った。

無麻酔から、一般的な外科手術が可能な麻酔深度である 1.5 MAC までは、6 頭全てで VEP が記録でき、その間は麻酔深度を変化させても P100 潜時に有意な差は認められなかった。BIS 測定においては、1.5 MAC を超える麻酔深度からは、burst suppression が出現しはじめ、SR の増加と BIS 値の低下を認め、CNS 活動が強く抑制され始めたと考えられた。また、2.0 MAC では 6 頭中 4 頭の VEP 波形が消失し、さらに 2.5 MAC では残る 2 頭中 1 頭で、2.75 MAC では最後の 1 頭で VEP が消失した。これらの麻酔深度では、大脳皮質視覚野を含めた CNS 活動が過度に抑制されるため、VEP が消失したと考えられた。1.5 MAC を超えるような深い麻酔深度ではなく、一般的な外科手術で用いられる麻酔深度あるいは不動化を得られる程度の麻酔深度では、OS 麻酔がイヌの P-VEP へ与える影響は少ないと考えられた。

第Ⅱ章 眼屈折度が P-VEP へ与える影響の検討

小諸

視覚刺激は、網膜を構成する視細胞で光エネルギーから電気エネルギーへと変換され、視神経から視交叉、視索、外側膝状体、視放線を伝達し大脳皮質視覚野へ到達する。視覚刺激が眼外から入射し、眼底の網膜へ至る前に、角膜、水晶体、硝子体を含む中間透光体と呼ばれる構造物を通過する。脳皮質視覚野へ至る経路は視路と呼ばれるが、VEP は視覚刺激の最終到達点である大脳皮質視覚野からの脳波を検出するため、中間透光体および視路全てが VEP に影響すると考えられている[19, 45]。

VEP は刺激方法の違いにより、F-VEP および P-VEP に大別される。F-VEP では、網膜全域が均一に刺激される単一フラッシュ刺激が用いられる。一方、P-VEP では、視覚刺激に格子状パターンが一定時間間隔で反転するパターン反転刺激装置が用いられる。この格子状パターンは、黄色および黒色、もしくは白色および黒色の正方形格子縞模様で構成され、格子模様のサイズ、および反転頻度を変えることが出来る。この特徴により、P-VEP は医学領域で他覚的視力検査に応用されている[18]。

一般的に視力とは、静止している物体を認識する静止視力と呼ばれるものであり、ある 2 点を分離して認識し得る最小の視角の逆数で表される[50]。本邦では、主にランドルト環を用いて視力検査が行われ、視力は小数視力を用いて表されるのが一般的である。この視力検査では、ランドルト環の切れ目を、切れ目として認識できるか否かを検査しているが、被検者による自覚的な申告が必要であるため、自覚的な検査を実施することが出来ない患者等では、ランドルト環等を用いた視力検査は不可能である。このような患者では、P-VEP を用いて、前述のように格子模様のサイズを変えて

P-VEP を測定することで、二点分離能を他覚的に評価している。

視力に影響する要素の 1 つとして、光の屈折がある。光の屈折とは、屈折率が異なる物質の境界面で、光の進行方向が変わることである。光が眼外から入射し、網膜に到達するまでの過程で、涙液層および中間透光体を通過する。厳密には、空気中と涙液層、涙液層と角膜、角膜と前房水、前房水と水晶体、水晶体と硝子体、硝子体と網膜の境界面でそれぞれ光は屈折することになる。眼を一つの光学系と捉えた場合、この光学系全体の持つ屈折力のうち、大部分を占めるのが角膜と水晶体である。このように、空気中から眼へ入射する光が、角膜および水晶体で屈折し、進行方向を変え網膜上に収束する、つまり焦点が網膜上にある時に、物体を明瞭に認識することが出来る[13]。

この眼における光の屈折は、物体を視覚認識する上で影響を与えることが考えられ、P-VEP にも影響する可能性がある。本研究では、眼屈折度がイヌの P-VEP 記録に与える影響を検討するため、眼屈折度を変化させ P-VEP 記録を行った。

材料と方法

1. 供試動物

臨床的に健康なビーグル犬 6 頭（雄 4 頭，雌 2 頭）を用いた。年齢は 4～6 歳（平均 5.8 歳）、体重は 10.7～14.5 kg（平均 13.9 kg）であった。被検眼は右眼 5 眼、左眼 1 眼であった。供試犬には、本実験実施前に、眼科検査として威嚇瞬目反応、対光反射、眼圧測定、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査および網膜電図検査を実施し、神経学および眼科的異常がない事を確認した。供試犬は、本実験実施 8 時間前より絶飲絶食とした。本実験は酪農学園大学動物実験委員会の定めるガイドラインに基づいて実施した。（動物実験承認番号：第 VH21B22 号）

2. 眼屈折度測定と屈折矯正

すべての供試犬において、被検眼の眼屈折度は、事前に検影法により測定した。検影法は第 I 章と同様の方法で行った。

得られた眼屈折度を基に、ソフトコンタクトレンズ（SCL; Menicon 2week PremiO, メニコン, 愛知）を用いて、被検眼を -4 D、-3 D、-2 D、-1 D、0 D、+1 D および +2 D の 7 段階の屈折度に矯正した。また、SCL 装着後に再度検影法により眼屈折度を測定し、目的とする屈折度に正しく矯正されていることを確認した。

3. P-VEP 記録における不動化処置

P-VEP 記録時の不動化処置は、伊藤らによる報告にしたがい、塩酸メデトミジン（ドミツール, ゼノアック, 郡山）0.01 mg/kg、ミダゾラム（ドルミカム, アステラス, 東京）0.15 mg/kg、酒石酸ブトルファノール（ベトルファール, 明治製菓, 東京）0.025 mg/kg の混合静脈内投与により行った

[20]。P-VEP 記録終了後は、塩酸アチパメゾール（アンチセダン，ゼノアック）0.05 mg/kg を静脈内投与し、供試犬を覚醒させた。薬剤の静脈内投与は、事前にすべての供試犬の右または左前肢橈側皮静脈に留置した血管カテーテル（スーパーキャス，メディキット，東京）より行った。

4. P-VEP 記録

P-VEP 記録には第 I 章と同様の器材を用い、記録電極、基準電極および接地電極も第 I 章と同様に設置した。P-VEP 記録は、薄暗い照明下で行った。P-VEP 記録中は、記録眼の開瞼を維持するため開瞼器を装着した。またパターン刺激装置への固視を得るため、背側球結膜に支持糸（6-0 シルク，マニー，宇都宮）を通し、牽引した。P-VEP 記録中は、被検眼角膜の乾燥を防止するため生理食塩水（大塚生食注，大塚製薬，東京）を適宜点眼した。非記録眼は、刺激されることを避けるためテープで閉瞼遮蔽した。

被検眼角膜からパターン刺激装置までの距離は 50 cm に設定し、刺激パターンサイズは一辺が 7.31 mm（視角 = 50.3 arc-min）の格子縞パターンを用いた。パターン反転刺激頻度は 3 rev/sec で、加算回数は 128 回とし、7 段階に矯正された屈折度（-4 D、-3 D、-2 D、-1 D、0 D、+1 D および +2 D）でそれぞれ P-VEP 記録を行った。P-VEP 波形は、国際臨床視覚電気生理学会の定める基準[35]に従い、P100 潜時および N75-P100 振幅を評価した。

5. 統計学的解析

各屈折度で得られた VEP 波形のうち、P100 潜時および N75-P100 振幅の平均値を求め、屈折異常がない屈折度である -2 D で得られた P100 潜時および N75-P100 振幅の平均値と、その他の屈折度で得られた P100 潜時

および N75-P100 振幅の平均値を、ウィルコクソンの符号付順位和検定を用いて比較検討した。有意水準は 5%とし、P 値 0.05 未満で有意とした。

結果

1. 被検眼の眼屈折度

検影法により算出された被検眼の眼屈折度を表 4 に示した。

2. P-VEP

それぞれの屈折度で得られた P100 潜時および N75-P100 振幅の平均値を表 5 に示した。供試犬 No.4 において、各屈折度で得られた VEP 波形を図 4 に示した。

P100 潜時は、-4 D で 127.9 ± 12.7 msec (平均値 \pm 標準偏差)、-3 D で 118.7 ± 14.6 msec、-2 D で 101.2 ± 2.5 msec、-1 D で 115.6 ± 21.3 msec、0 D で 108.0 ± 17.2 msec、+1 D で 125.9 ± 14.4 msec、+2 D で 120.1 ± 19.2 msec であった。-2 D での P100 潜時と比較して、-4 D、-3 D、+1 D および+2 D での P100 潜時は有意な延長が認められた。

N75-P100 振幅は、-4 D で 1.95 ± 0.61 μ V (平均値 \pm 標準偏差)、-3 D で 2.05 ± 0.80 μ V、-2 D で 2.05 ± 0.42 μ V、-1 D で 2.50 ± 1.36 μ V、0 D で 2.63 ± 0.72 μ V、+1 D で 2.22 ± 1.26 μ V、+2 D で 2.59 ± 0.95 μ V であった。-2 D での N75-P100 振幅と比較して、0 D での N75-P100 振幅は有意な差が認められた。

表 4. 被検眼の眼屈折度

供試犬 No.	被検眼の眼屈折度 (D)
1	+1.5
2	+1.0
3	+1.5
4	+1.5
5	+2.0
6	+0.5

表 5. 各屈折度における P100 潜時および N75-P100 振幅

屈折度 (D)	P100 潜時 (msec)	N75-P100 振幅 (μ V)
-4	127.9 \pm 12.7	1.95 \pm 0.61
-3	118.7 \pm 14.6	2.05 \pm 0.80
-2	101.2 \pm 2.5	2.05 \pm 0.42
-1	115.6 \pm 21.3	2.50 \pm 1.36
0	108.0 \pm 17.2	2.63 \pm 0.72
+1	125.9 \pm 14.4	2.22 \pm 1.26
+2	120.1 \pm 19.2	2.59 \pm 0.95

P100 潜時および N75-P100 振幅の結果は供試犬 6 頭の平均値 \pm 標準偏差を示した。

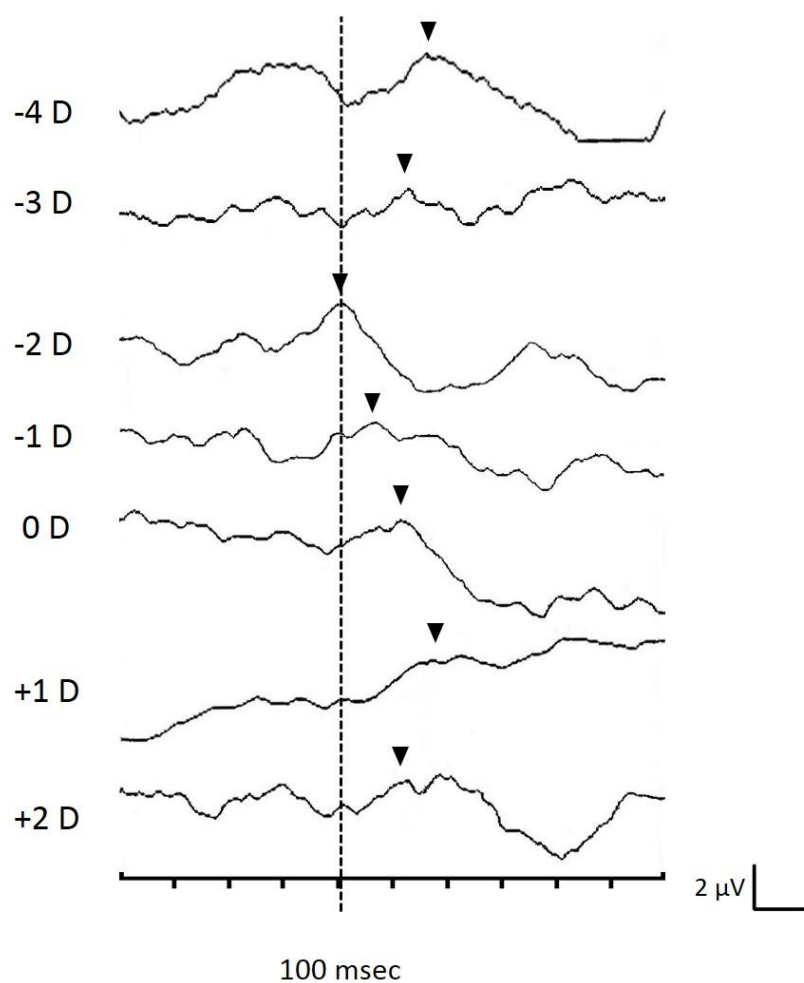


図 4. 供試犬 No.4 において、各屈折度で得られた VEP 波形

矢頭は P100 を示す。-2 D において、P100 潜時は約 100 msec で記録されたが、その他の屈折度では P100 潜時は延長する傾向がみられた。

考察

本研究では、被検眼から刺激装置までの距離である 50 cm に焦点が合うように眼屈折度を -2 D に矯正した場合、全供試犬の P100 潜時は 100 msec 前後で記録され、また標準偏差も小さく、P-VEP は安定して記録された。一方で、刺激距離である 50 cm において屈折異常状態となるその他の屈折度に矯正した場合には、P100 潜時が 100 msec から延長する傾向にあり、特に -4 D、-3 D、+1 D、および +2 D で P100 潜時の有意な延長が認められた。以上より本研究から屈折度の変化、所謂屈折異常はイヌにおける P-VEP の P100 潜時に影響することが明らかとなった。

屈折異常は、屈折度の違いにより分類されており、正視は焦点が網膜上にあり、眼外から入射した光が網膜上に収束する状態、近視は焦点が網膜の前方にあり、網膜より手前で光が収束する状態、遠視は焦点が網膜より後方にあり、光が眼内では収束しない状態である [37]。屈折異常がある状態では、対象物を明瞭に視覚認識することが出来ず、その場合には屈折矯正が必要となる。本研究では、被検眼に調節麻痺薬を点眼し、調節麻痺を得た後で P-VEP 記録を行った。また、刺激距離は 50 cm に設定した。-2 D の屈折度とは、眼前 1/2 m すなわち 50 cm の焦点距離を持っているということである。したがって、SCL を用いて -2 D に屈折矯正をした場合、50 cm の距離にあるパターン刺激装置の格子状パターンを明瞭に認識でき、その結果 P100 が 100 msec 前後に出現したと考えられた。

大脳皮質視覚野は、網膜視細胞全体が一様に刺激されるような、F-VEP で用いられるフラッシュ刺激よりも、輪郭や、光の輝度あるいは色調のコントラストを有する有形の視覚刺激に対して感受性が高いと言われている [2]。そのため、輝度および色調のコントラストがある格子状パターンが反転して視覚刺激する P-VEP では、比較的弱いエネルギーの視覚刺激でも大

脳皮質視覚野を刺激し得る[12, 44]。ヒトの P-VEP では、視神経炎や脱髄疾患である多発性硬化症などの患者において P100 潜時が延長すると報告されている[8, 39, 52]。これは、視覚認識度の低下に起因する可能性があると考えられる。本研究では、被検眼を-4 D、-3 D、+1 D、および+2 D に矯正した時に、屈折異常の無い-2 D の時と比較して P100 潜時の有意な延長がみられ、また、その他の屈折度でも延長する傾向がみられた。従って、-2 D 以外の屈折度では、焦点が網膜より手前あるいは後方にあるために、パターン刺激装置の格子状パターンが網膜上に結像しておらず、視覚認識が低下した為と考えられた。

本章の研究においても、第 I 章同様に N75-P100 振幅は各供試犬で変動が大きく、眼屈折度との相関性を検討することが難しかった。ヒトでの報告では、N75-P100 振幅は中間透光体、検査室の照明などの条件に影響されるとしている。本研究では、被検眼は眼科検査にて異常が無いことが確認されており、さらに P-VEP 記録を実施した部屋の照明は一定であった。したがってこれらの要因が影響した可能性は少ないと考えられる。第 I 章において、CNS 活動が抑制されているか否かに関わらず、N75-P100 振幅の変動に違いは見られなかった。これは、N75-P100 振幅が CNS 活動の程度にあまり影響されていないと考えることが出来る。本研究では、供試犬の不動化には塩酸メデトミジン、ミダゾラム、酒石酸ブトルファノールの混合静脈内投与による鎮静処置を用いており、それぞれの薬剤投与量は体重により規定されてはいるが、均一な CNS の傾眠状態を作り出すことは難しく供試犬により異なっていたと考えられる。しかし、第 I 章の結果から、傾眠度合が N75-P100 振幅あるいは P100 潜時へ与える影響は少ないと考えられるため、本研究でも、傾眠状態が N75-P100 振幅に与えた影響は少ないと考えられる。一方で、今回用いた薬剤では、完全な筋弛緩作用は得

られない為、眼周囲あるいは頭部筋群の僅かな動きによる筋電位の混入は否定できない。また今回、パターン刺激装置を固視させる為に、背側球結膜に支持糸を通して牽引上転させた。この操作では、操作毎に被検眼の位置が異なっていた可能性も否定できない。以上のことから、今回の P-VEP 記録において、眼周囲および頭部筋群の微動による筋電位の混入、あるいは被検眼の位置が固定できなかったことにより、N75-P100 振幅に影響した可能性があると考えられた。

本章において、矯正した各屈折度において、全ての供試犬で P-VEP が記録され、刺激装置に焦点が合致している -2 D 以外の屈折度では、P100 潜時は 100 msec より延長が認められた。以上のことから、イヌの P-VEP においても、眼屈折度とパターン刺激装置までの距離を考慮する必要があると考えられた。

小括

VEP は中間透光体および視路全ての機能を反映するとされている。VEP は、網膜を一様に刺激する F-VEP と、格子状パターンを視覚刺激として用いる P-VEP に分けられるが、他覚的視力評価を行う場合 P-VEP が用いられる。視力に影響する要素として、眼屈折度があり、P-VEP が視力評価法として有用か否かを検討する場合、眼屈折度の変化が P-VEP へ与える影響を考慮する必要がある。本章では、SCL を用いて眼屈折度を 7 段階に変化させ、眼屈折度の変化がイヌの P-VEP へ与える影響を検討した。

刺激装置に焦点が合致する眼屈折度である -2 D では、P100 潜時はおよそ 100 msec を示し、-2 D から外れるにしたがって P100 潜時は延長する傾向がみられた。-4 D、-3 D、+1 D、および +2 D では、-2 D と比較して P100 潜時の有意な延長が認められた。ヒトの P-VEP において、視覚認識が低下している場合に、P100 潜時の延長がみられるとされている。-2 D では、被検眼は刺激装置に焦点が合致しており、刺激装置から投射された光刺激は網膜上に結像しているが、それ以外の屈折度では、焦点が刺激装置には合致しておらず、光刺激は網膜の手前あるいは後方で結像していると考えられた。したがって、視覚認識が低下し、P100 潜時の延長がみられたと考えられた。イヌにおいても、眼屈折度とパターン刺激装置までの距離を考慮した P-VEP 記録を行う必要があると考えられた。

第Ⅲ章 P-VEP を用いた健常ビーグル犬での視力評価

小緒

視力は、離れた二点を識別する能力（二点分離能）で判定できる。「視力が良い」とはすなわち、この二点間距離が近くても、二点として識別できる事を言う。視力を表現する場合、視角あるいは空間周波数という概念が用いられる。視角とは、眼が二点を識別する場合に、眼に投影されたその二点がなす角度であり、単位は分（arc-min；60分の1度）を用いて表される。空間周波数は、視角1度(60分)あたりの繰り返し構造の多さを表すもので、単位は Cycle per degree (cpd) を用いて表される。本邦では一般的に小数視力が用いられ、小数視力は、識別出来る最小の視角の逆数で表される。ヒトの臨床眼科の大きな目的は、視力の維持、さらには向上であることから、視力の評価(視力検査)は日常的に行われている。獣医眼科学においては、ヒトで行われているような自覚的視力検査を対象動物で行うことは不可能であるため、臨床現場においては視力と言う概念は確立されていない。

ヒトで応用されている他覚的視力評価では、P-VEP が用いられている。P-VEP で用いられるパターン刺激装置は、表示させる格子状パターンのサイズが可変であり、サイズあるいは刺激距離を変えて P-VEP 記録を行うことで、識別できる最小の視角を測定する。

第Ⅱ章では、眼屈折度を正しく矯正した-2 D の屈折度において、刺激距離と刺激パターンサイズから算出される視角は 50.3 arc-min であり、空間周波数は 0.6 cpd となった。これまでにイヌにおいて試みられた視力評価の報告では、4.3~11.6 cpd、あるいは更に高い空間周波数である 12.59 cpd の視力を有するとされている[36, 38]。

本章では、獣医眼科学において他覚的な視力評価を可能とすることで、視力の概念を確立することを目的として、健常ビーグル犬において本研究の P-VEP 記録方法による視力評価を行った。

材料と方法

1. 供試動物

臨床的に健康なビーグル犬 6 頭（雄 3 頭，雌 3 頭）を用いた。年齢は 6 歳、体重は 9.8~16.0 kg（平均 14.0 kg）であった。被検眼は全ての供試犬において右眼とした。供試犬には、本実験実施前に、眼科検査として威嚇瞬目反応、対光反射、眼圧測定、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査および網膜電図検査を実施し、神経学および眼科的異常がない事を確認した。供試犬は、本実験実施 8 時間前より絶飲絶食とした。本実験は酪農学園大学動物実験委員会の定めるガイドラインに基づいて実施した。（動物実験承認番号：第 VH24B3 号）

2. P-VEP 記録時の不動化処置

P-VEP 記録に際し、供試犬の不動化を得るために酸素-セボフルラン (OS) 吸入麻酔による全身麻酔を施した。一定の麻酔深度に統一するために、事前に各供試犬のセボフルラン最小肺胞濃度 (MAC) を測定した。MAC 測定の方法は、第 I 章と同様に行った。

全ての供試犬は、麻酔用マスクにより OS 麻酔導入後、気管チューブを挿管し、腹臥位にてそれぞれの供試犬の 1.25 MAC に相当するセボフルラン濃度で麻酔を開始した。麻酔開始後は、右前肢橈側皮静脈および後肢伏在静脈に静脈カテーテルを留置した。麻酔中は筋弛緩を目的として、伏在静脈に留置した静脈カテーテルよりシリンジポンプを用いて臭化ロクロニウム (エスラックス, MSD, 東京) を 0.2 mg/kg/時間で持続静脈内投与を行った。OS 麻酔導入後、1.25 MAC の麻酔深度で 20 分間の平衡化を行った後、P-VEP 記録を開始した。

3. P-VEP 記録

1) 眼屈折度矯正

すべての供試犬において、被検眼である右眼の眼屈折度は、事前に検影法により測定した。検影法は第 I 章と同様の方法で行った。すべての被検眼は、パターン刺激装置に焦点が合うように、ソフトコンタクトレンズ (PremiO, メニコン, 名古屋) を用いて、0.5 m の時は -2 D、1.0 m の時は -1 D、2.0 m の時は -0.5 D にそれぞれ矯正した。

2) P-VEP 記録の設定

P-VEP 記録の 20 分前に調節麻痺処置として塩酸シクロペントラート点眼液 (サイプレジン 1% 点眼薬, 参天製薬, 大阪) を被検眼に点眼した。また、P-VEP 記録中は調節麻痺作用を維持するため塩酸シクロペントラート点眼液を適宜点眼した。P-VEP 記録には、第 I 章と同様の器材を用い、記録電極、基準電極および接地電極の設置も第 I 章と同様に行った。P-VEP 記録中は、パターン刺激装置以外の視覚刺激が混入することを防ぐため、刺激装置並びに供試犬の周囲を囲いにより覆った。P-VEP 記録中は、記録眼である右眼の開瞼を維持するため開瞼器を装着し、また右眼球表面の乾燥を防止するため生理食塩水 (大塚生食注, 大塚製薬, 東京) を適宜点眼した。非記録眼である左眼は、刺激されることを避けるためテープで閉瞼遮蔽した。

刺激パターンサイズには格子の一辺が 1.22 mm の格子状パターンを用いた。被検眼からパターン刺激装置までの距離は 0.5 m、1.0 m および 2.0 m に設定し、パターン反転刺激頻度は 3 rev/sec で、加算回数は 128 回とした。P-VEP 波形は、国際臨床視覚電気生理学学会の定める基準[35]に従い、

P100 潜時および N75-P100 振幅を評価した。

4. 視力算出方法

Borish の報告[5]に従い、以下に記載する計算式により視角および空間周波数を算出した。

計算式

$$\text{視角 (arc-min)} = (3440 \times r) \div 500$$

r = 格子状パターンの 1 辺の長さ (mm)

500 は刺激距離 (mm) 3440 は定数

$$\text{空間周波数 (cpd)} = 30 \div \text{視角}$$

30 は定数

5. 統計学的解析

各距離間における P100 潜時および N75-P100 振幅を、ウィルコクソンの符号付順位和検定を用いて比較検討した。有意水準は 5%とした。

結果

各供試犬のセボフルラン MAC および検影法により測定したそれぞれの供試犬の被検眼眼屈折度を表 6 に示した。

各刺激距離で得られた P100 潜時および N75-P100 振幅を表 7 に示した。全供試犬において、刺激距離 0.5 m および 1.0 m で VEP が記録され、さらに視角 2.10 arc-min、空間周波数 14.29 cpd となる刺激距離 2.0 m でも、全供試犬において VEP が記録された。各刺激距離における VEP 波形を図 5 に示した。

P100 潜時は、刺激距離 0.5 m で 102.0 ± 9.6 msec (平均値 \pm 標準偏差)、1.0 m で 106.5 ± 11.8 msec、2.0 m で 111.1 ± 6.3 msec であった。刺激距離 0.5 m と 1.0 m および 1.0 m と 2.0 m の間では P100 潜時に有意な差は認められなかった ($p > 0.05$)。刺激距離 0.5 m と 2.0 m の間では P100 潜時に有意差が認められた ($p < 0.05$)。

N75-P100 振幅は、0.5 m で 2.93 ± 0.58 μ V、1.0 m で 2.95 ± 0.66 μ V、2.0 m で 3.43 ± 0.85 μ V であった。すべての刺激距離間で N75-P100 振幅に有意な差は認められなかった ($p > 0.05$)。

各刺激距離における視角 (arc-min) および空間周波数 (cpd) を表 8 に示した。

表 6. 各供試犬被検眼の眼屈折度

供試犬 No.	セボフルラン MAC(%)	被検眼の眼屈折度(D)
1	2.87	+1.50
2	2.85	+0.25
3	2.65	+2.00
4	2.15	+1.00
5	2.33	+1.00
6	2.93	+1.50

表 7. 各刺激距離の P100 潜時および N75-P100 振幅

刺激距離(m)	P100 潜時(msec)	N75-P100 振幅(μ V)
0.5	102.0 \pm 9.6	2.93 \pm 0.58
1.0	106.5 \pm 11.8	2.95 \pm 0.66
2.0	111.1 \pm 6.3	3.43 \pm 0.85

P100 潜時および N75-P100 振幅の結果は供試犬 6 頭の平均 \pm 標準偏差を示した。

表 8. 各刺激距離における視角および空間周波数

刺激距離(m)	視角(arc-min)	空間周波数(cpd)
0.5	8.39	3.57
1.0	4.20	7.14
2.0	2.10	14.29

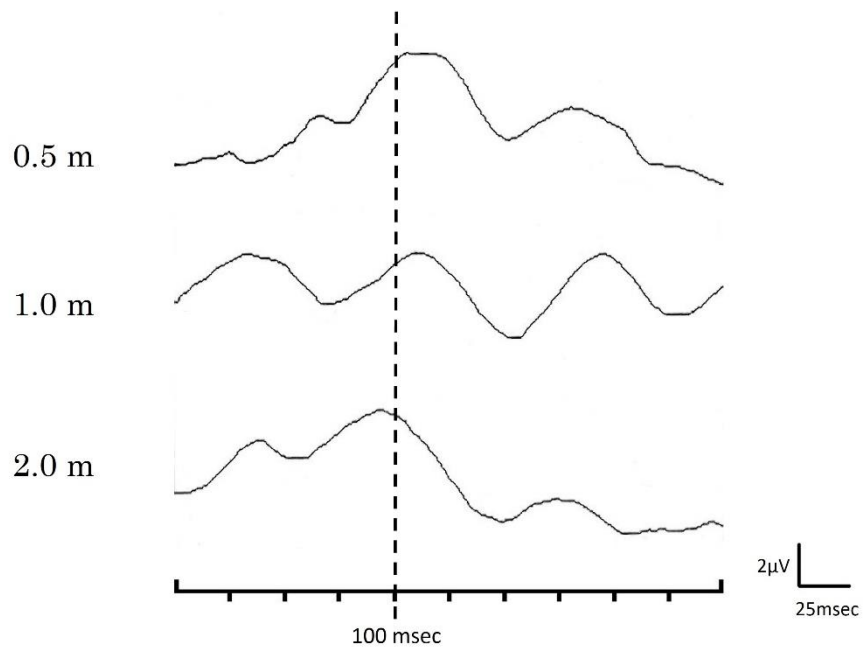


図 5. 供試犬 No.2 で得られた、各刺激距離での VEP 波形

考察

本章では、第Ⅱ章での結果を基に、事前に被検眼の眼屈折度を測定し、各刺激距離において刺激装置に焦点が合うように SCL を用いて眼屈折度を矯正した。格子状パターンは一辺が 1.22 mm のパターンサイズを用い、刺激距離を 0.5 m、1.0 m および 2.0 m にしてそれぞれ P-VEP を測定した。最も視角が小さくなるのは、刺激距離 2.0 m の時であり、その視角は 2.09 arc-min となる。この条件下で、全供試犬において全ての刺激距離で VEP が記録されたことから、本章で用いた健常ビーグル犬は、眼屈折度を正しく矯正することにより、識別できる最小視角 2.10 arc-min（小数視力約 0.48）、空間周波数が最低でも 14.29 cpd の視力を有することが明らかになった。これまでにイヌは 12.59 cpd の視力を有すると報告されてきた[36, 38]。本研究の結果から、イヌはこれまでに報告された視力よりも優れた視力を有することが明らかとなった。

P100 潜時について、全ての刺激距離において 100 msec 付近で記録され、各供試犬での変動も小さかった。刺激距離 0.5 m と 1.0 m および 1.0 m と 2.0 m の間には有意な差は認められなかった。第Ⅱ章において、眼屈折度を刺激装置に焦点が合うように、正しく矯正した時に、P100 潜時は 100 msec に近くなり、適切な眼屈折度から離れるに従って P100 潜時は延長する傾向がみられた。また、ヒトにおける報告では、刺激パターンが小さくなり、視角が小さくなると P100 潜時が延長する傾向が見られるという報告もある[17, 49]。しかし、本章では、全ての刺激距離において P100 潜時は 100 msec 付近で記録され、刺激距離 0.5 m と 1.0 m および 1.0 m と 2.0 m の間には P100 潜時の有意な延長はみられなかった。ヒトにおいては、視角が小さくなり、ヒトの持つ最小視角に近づくとつれ、P100 潜時に影響を与えた可能性が考えられる。本章においては、既報[36, 38]でのイヌの視力を上

回る条件で VEP が記録され、刺激距離 0.5 m と 1.0 m および 1.0 m と 2.0 m の間には有意差が認められなかったことから、イヌの持つ最小視角は、本章で記録された 2.10 arc-min よりもさらに小さい可能性も考えられた。本章では、全ての刺激距離において眼屈折度を正しく矯正したことから、刺激装置の格子状パターンを明瞭に認識出来たと考えられ、その結果全ての刺激距離において P100 潜時は 100 msec 付近で記録されたと考えられた。

N75-P100 振幅については、刺激距離 2.0 m において、振幅がやや大きい傾向がみられたが、有意差は認められなかった。本章においては、OS 吸入麻酔による全身麻酔を施し、全供試犬で同じ麻酔深度となる様に 1.25 MAC に統一したため、CNS 活動状態は概ね一定と考えられ、また第 I 章の結果から、この麻酔深度において OS 麻酔が VEP へ与える影響は少ないと考えられる。また、臭化ロクロニウムによる筋弛緩を併用しているため、眼周囲および頭部筋群の筋電位混入の影響も少ないと考えられる。本章では、概ね良好な大きさの N75-P100 振幅が記録されたが、第 I 章、第 II 章と同様に変動が大きかった。本章では、刺激距離を変えて P-VEP 記録を行ったが、それに伴い刺激視野角は小さくなる。従って、刺激視野角の狭小に伴い、N75-P100 振幅に影響を与えた可能性が考えられる。また、本研究では塩酸シクロペントラートにより調節麻痺処置を行っているが、同時にシクロペントラートには散瞳作用もある。瞳孔は一つの光学系である眼において絞りの役割を果たすが、散瞳状態ではこの光学系における球面収差が大きくなる[37]。この球面収差が N75-P100 振幅に影響を与えた可能性も考えられる。今後、更なる視力評価を行う場合、刺激視野角や球面収差を考慮した条件設定が必要になると考えられる。

小括

これまでのイヌの視力に関する報告では、4.3 cpd から最大で 12.59 cpd の空間周波数を有しているとされる。第Ⅱ章では、用いられた刺激距離と刺激パターンサイズから換算すると、視角は 50.3 arc-min であり、空間周波数は 0.6 cpd となる。本章では、更なる視力評価を目的として、刺激パターンの一辺が 1.22 mm の格子状パターンを用いて、刺激距離を 0.5 m、1.0 m、および 2.0 m と変化させて P-VEP 記録を行った。第Ⅱ章の結果に基づき、SCL により刺激装置に焦点が合致するように眼屈折度を矯正した。

全供試犬において、刺激距離 0.5 m および 1.0 m で P-VEP が記録され、さらに視角 2.10 arc-min、空間周波数 14.29 cpd となる刺激距離 2.0 m でも、全供試犬において P-VEP が記録された。ヒトにおける P-VEP では、視角が小さくなると、P100 潜時の延長がみられるとされる報告があるが、本章においては、全ての刺激距離間で P100 潜時に有意な差は認められなかった。ヒトにおける報告では、視角が小さくなり、被検者の持つ最小視角に近づくとつれ、視覚認識が低下し、その結果 P100 潜時の延長がみられたと考えられるが、本章においては、視角 2.10 arc-min となる刺激距離 2.0 m でも P100 潜時の延長はみられなかったことから、イヌの持つ最小視角は、本章で記録された 2.10 arc-min よりもさらに小さい可能性も考えられた。

第IV章 イヌ白内障臨床例における P-VEP を用いた

白内障眼および非白内障眼の視力評価

小緒

獣医臨床眼科学において、視覚障害もしくは視力低下の原因となる疾患の一つとして白内障が挙げられる。通常、中間透光体を構成する角膜、水晶体および硝子体は、可視光の大部分を透過させる為に透明性が維持されている[37]。透明であるということは、すなわち透過する光が、中間透光体による吸収あるいは散乱を受けない、あるいは受けてもその割合が極めて小さく抑えられるということを意味する。これら組織の透明性は、構成するタンパク質線維の規則正しい配列により維持されている。白内障では、水晶体中のタンパク質線維が、変性を起こすことで、そのタンパク質の立体構造の変化と、それに伴うタンパク質線維の配列が乱れることで光の散乱が引き起こされる。光の散乱により、網膜に結像することが出来ず、視覚障害が現れる。白内障では、物体の輪郭および動きが明瞭に認識出来なくなる、光の散乱による羞明感、両眼視が正常に出来なくなることによる遠近感覚の低下または消失が引き起こされる[10, 41]。白内障の治療法は、外科的に変性した水晶体タンパク質を除去することであり、現在獣医臨床眼科学において行われている主な方法は、水晶体超音波乳化吸引術(PEA)および眼内レンズ(IOL)挿入併用術である[26, 53]。

飼育動物が白内障に罹患した場合、多くの動物は視覚障害を呈する段階になって初めてオーナーに白内障を認知される。飼育動物のオーナーによる稟告では、飼育動物が、歩行時に物に衝突するようになった、階段の昇降が困難になった、食餌や投げた玩具を見つけ難くなった、屋外の散歩を嫌がるようになった、または歩かなくなった、などが多い。また、白内障を

診断するための検査でも、視覚の検査は主に威嚇瞬目反応、綿球落下試験または迷路試験などの主観的検査による視覚の有無という定性的評価は行っているが、定量的評価は行われていない。さらに、白内障手術においても、術後の視覚検査は同様に行われ、視覚の有無のみを評価している。

本研究では、獣医臨床の現場において、視力の評価を行うことにより、オーナーへのより詳細な病状の説明、さらに視力の状態に応じた治療法選択の一助となることを目的としている。これまでの章で、**P-VEP**を用いた視力評価の基礎研究を行ってきた。本章では、酪農学園大学附属動物病院眼科診療科にて、白内障と診断された3例において、**P-VEP**記録を行い、視力評価を試みた。

材料と方法

1. 対象

本学附属動物病院に来院され、初診時に白内障と診断され、その後 PEA および IOL 挿入術を実施した 3 例を対象とした。全ての対象は、本学附属動物病院眼科診療科を受診し、その際に眼科検査として威嚇瞬目反応、対光反射、眼圧測定、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査および網膜電図検査を実施した。また、動物所有者には P-VEP 記録を実施することへの了承を得た。

【症例 1】

アメリカン・コッカー・スパニエル、8 カ月齢、未去勢雄、体重 10.7 kg。初診時眼科検査では、両眼ともに威嚇瞬目反応、対光反射および眩目反射は陽性であった。細隙灯顕微鏡検査では、右眼水晶体では全域の混濁と皮質の融解、左眼水晶体では全皮質の軽度混濁を認めた。右眼は過熟白内障、左眼は初発白内障と診断された。右眼に対する PEA および IOL 挿入術を計画し、その術前検査を初診から約 3 週間後に実施し、同時に P-VEP 記録を行った。

【症例 2】

トイ・プードル、5 歳 9 カ月齢、未去勢雄、体重 5.4 kg。初診時眼科検査では、威嚇瞬目反応は右眼では陰性、左眼では陽性であった。対光反射および眩目反射は両眼ともに陽性であった。細隙灯顕微鏡検査では、右眼水晶体は全域の混濁と膨化、左眼水晶体は前後極に混濁がみられた。右眼は過熟白内障、左眼は未熟白内障と診断された。約 4 カ月後に右眼の PEA および IOL 挿入術を実施し、手術前後で P-VEP 記録を行った。

【症例 3】

フレンチ・ブルドッグ、5歳6カ月齢、未去勢雄、体重 11.6 kg。1歳齢時に、左眼は成熟白内障と診断され、PEA および IOL 挿入術を実施した。その約 4 年後、右眼も成熟白内障へと進行し、右眼の PEA および IOL 挿入術を計画し、術前に P-VEP 記録を行った。術前眼科検査では、両眼ともに威嚇瞬目反応、対光反射および眩目反射は陽性であった。細隙灯顕微鏡検査では、右眼水晶体の全域に混濁がみられた。左眼には明らかな異常は認められなかった。

2. 対象動物の不動化および P-VEP 記録の事前処置

すべての対象動物には、事前に右または左前肢橈側皮静脈に血管カテーテル（スーパーキャス，メディキット）を留置した。不動化処置は、対象動物により異なり、それぞれ以下のように行った。

【症例 1】塩酸メデトミジン（ドミトール，ゼノアック）0.01 mg/kg、ミダゾラム（ドルミカム，アステラス）0.15 mg/kg、酒石酸ブトルファノール（ベトルファール，明治製菓）0.025 mg/kg の混合静脈内投与による鎮静処置を行った。術前検査および P-VEP 記録終了後は、塩酸アチパメゾール（アンチセダン，ゼノアック）0.05 mg/kg を静脈内投与し、動物を覚醒させた。

【症例 2 および 3】対象動物は、PEA および IOL 挿入術実施のため以下のプロトコルによる全身麻酔処置を行った。

麻酔全投薬として、ミダゾラム（ミダゾラム注 10 mg「サンド」，サンド，東京）0.1 mg/kg、酒石酸ブトルファノール（ベトルファール，明治製菓）0.2 mg/kg を静脈内投与し、約 5 分後にリドカイン（静注用キシロカイン

2%, アストラゼネカ, 大阪) 1 mg/kg を静脈内投与した。麻酔導入は、プロポフォール (動物用プロポフォール注 1%「マイラン」, インターベット, 東京) 6 mg/kg を気管挿管可能となるまで緩徐に静脈内投与を行い、気管挿管後 OS 吸入麻酔にて麻酔維持を行った。また、眼球筋弛緩を目的として、前肢橈側皮静脈に留置した静脈カテーテルより、臭化ロクロニウム (エスラックス, MSD) を初回負荷用量として 0.5 mg/kg の静脈内投与した後に、0.2 mg/kg/時間で持続静脈内投与を行った。

P-VEP 記録の事前処置として、P-VEP 記録の 30 分前に、散瞳および調節麻痺薬として 0.5 %フェニレフリンおよび 0.5 %トロピカミド合剤点眼 (ミドリン P, 参天製薬) を両眼に点眼した。

3. P-VEP 記録

P-VEP 記録には第 I 章と同様の器材を用い、測定電極、基準電極および接地電極の設置も第 I 章に従った。症例 1 では、刺激パターンサイズは格子の一辺が 4.88 mm、12.20 mm、および 31.72 mm の 3 段階を用い、刺激距離は 30 cm とした。症例 2 では、刺激パターンサイズは、1.22 mm、2.44 mm、および 7.31 mm の 3 段階を用い、刺激距離は 50 cm とした。症例 3 では、刺激パターンサイズは 2.44 mm、7.31 mm、および 19.52 mm の 3 段階を用い、刺激距離は 50 cm とした (表 9)。全ての対象動物で、パターン反転刺激頻度は 3 rev/sec で、加算回数は 128 回とした。P-VEP 波形は、国際臨床視覚電気生理学会の定める基準[35]に従い、P100 潜時を評価した。

それぞれの対象動物において、P-VEP 記録の結果から、視角および空間周波数を算出した。算出方法は、第 III 章に従った。

表 9. 刺激パターンサイズおよび刺激距離

症例 No.	刺激パターンサイズ (mm)	刺激距離
1	4.88, 12.20, 31.72	30 cm
2	1.22, 2.44, 7.31	50 cm
3	2.44, 7.31, 19.52	50 cm

結果

各対象動物の眼科検査所見像を図 6、8、および 10 に示す。

各対象動物の P-VEP の結果を表 10、11、および 12、VEP 波形を図 7、9 および 11 に示した。

症例 1 では、初発白内障と診断された左眼は全ての刺激パターンサイズで P-VEP 波形が記録された。一方、過熟白内障と診断された右眼はパターンサイズ 4.88 mm および 12.20 mm では P-VEP 波形が記録されず、パターンサイズ 31.72 mm で刺激した時のみ P-VEP 波形が記録された。したがって右眼の視力は視角 363.7 arc-min、空間周波数 0.08 cpd、左眼の視力は視角 56.0 arc-min、空間周波数 0.54 cpd と判断された。

症例 2 では、術前ではパターンサイズ 7.31 mm および 2.44 mm で P-VEP 波形が記録されたが、1.22 mm では明瞭な P-VEP 波形は記録されなかった。一方、術後では、全てのパターンサイズで明瞭な P-VEP が記録された。よって術前の視力は視角 16.8 arc-min、空間周波数 1.79 cpd、術後の視力は視角 8.4 arc-min、空間周波数 3.57 cpd と判断された。

症例 3 では、IOL 挿入眼である左眼は全てのパターンサイズで P-VEP 波形が記録された。一方、成熟白内障と診断された右眼はパターンサイズ 7.31 mm および 19.52 mm では P-VEP 波形が記録されたが、パターンサイズ 2.44 mm では P-VEP 波形は記録されなかった。よって右眼の視力は視角 50.3 arc-min、空間周波数 0.60 cpd、左眼の視力は視角 16.8 arc-min、空間周波数 1.79 cpd と判断された。

P-VEP の結果から算出した各対象動物の推定視力を表 13 に示す。

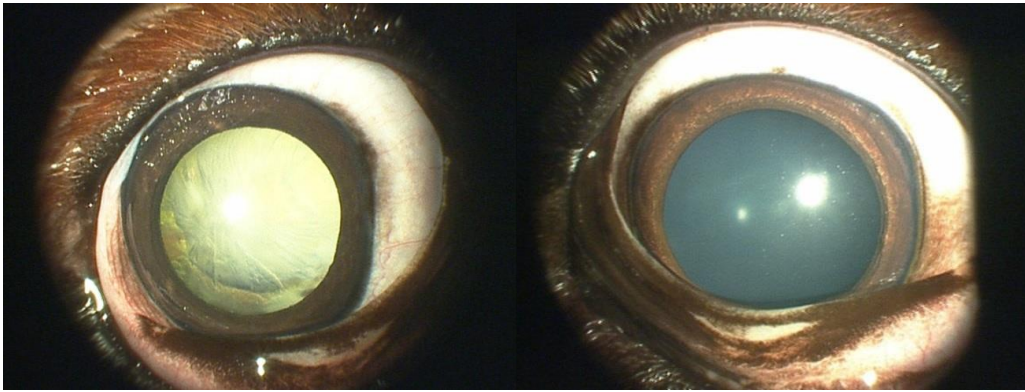


図 6. 症例 1 の眼科検査所見

(左) 右眼。過熟白内障と診断された。(右) 左眼。初発白内障と診断された。

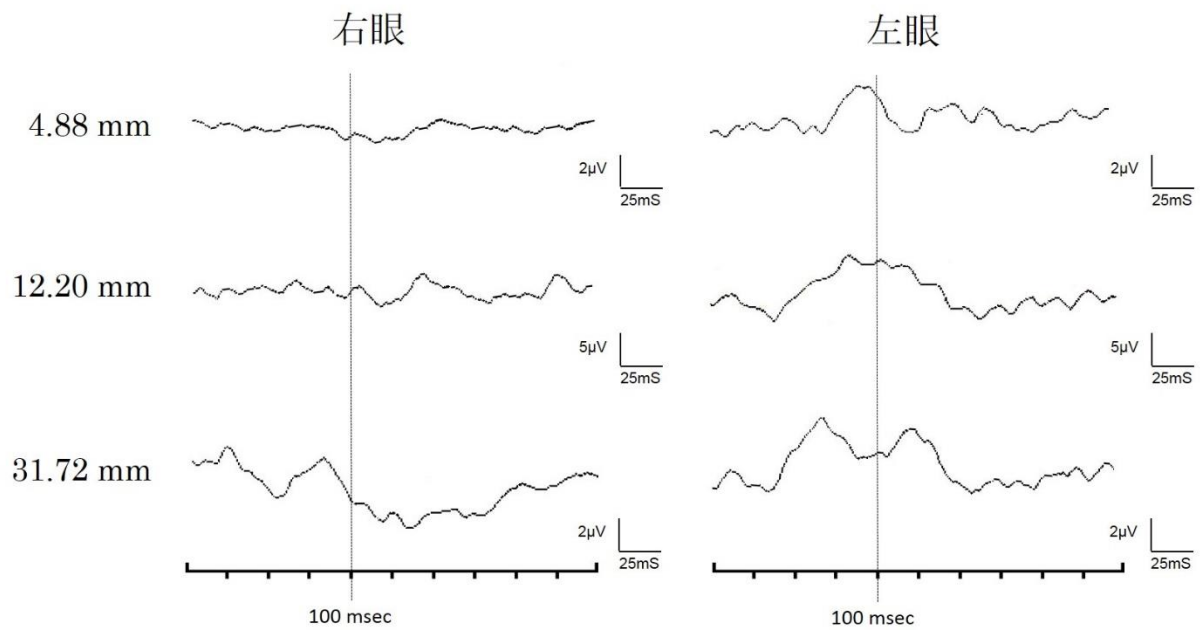


図 7. 症例 1 における P-VEP 波形

表 10. 症例 1 における P100 潜時および N75-P100 振幅

サイズ (mm)	右眼		左眼	
	P100 潜時 (msec)	N75-P100 振幅 (μ V)	P100 潜時 (msec)	N75-P100 振幅 (μ V)
4.88		-	96.0	2.95
12.2		-	83.2	3.60
31.72	81.2	2.40	120.0	2.15

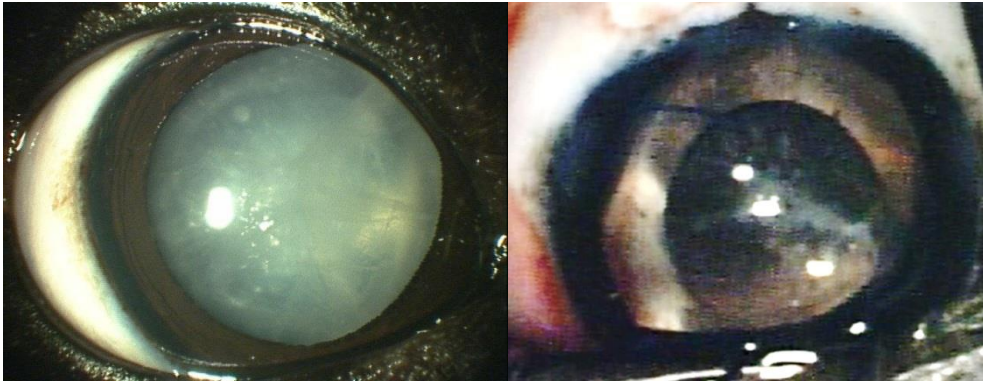


図 8. 症例 2 の眼科検査所見

(左) 右眼手術前。過熟白内障と診断された。(右) 右眼手術後。PEA および IOL 実施により、混濁した水晶体が IOL へ置換されている。

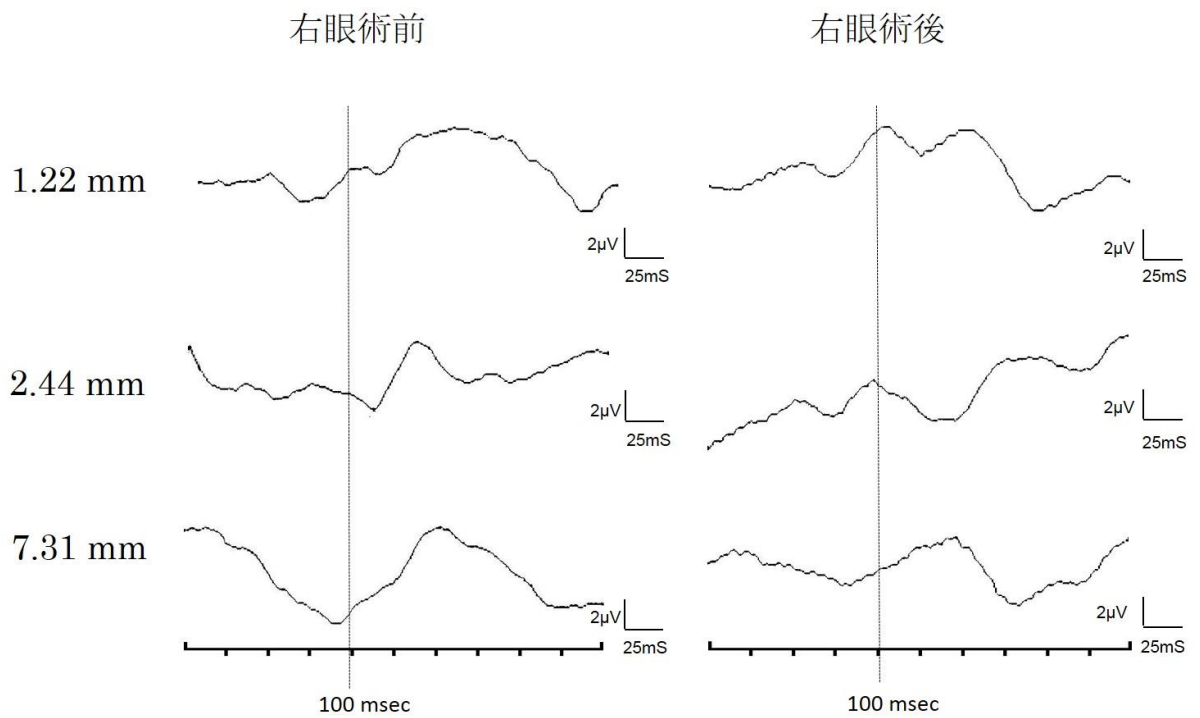


図 9. 症例 2 における P-VEP 波形

表 11. 症例 2 における P100 潜時および N75-P100 振幅

サイズ (mm)	右眼術前		右眼術後	
	P100 潜時 (msec)	N75-P100 振幅 (μ V)	P100 潜時 (msec)	N75-P100 振幅 (μ V)
1.22		-	104.8	3.00
2.44	135.6	4.00	97.2	2.35
7.31	151.6	5.70	147.2	2.95

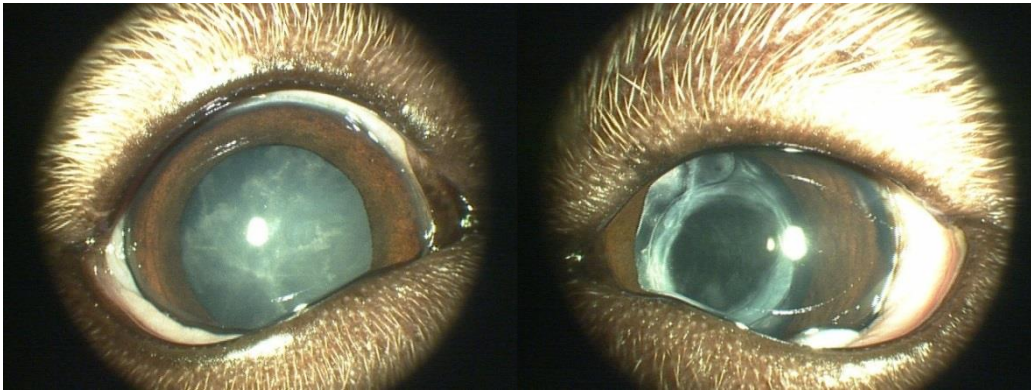


図 10. 症例 3 の眼科検査所見

(左) 右眼。成熟白内障と診断された。(右) PEA および IOL 施術済みであり、水晶体は IOL へ置換されている。

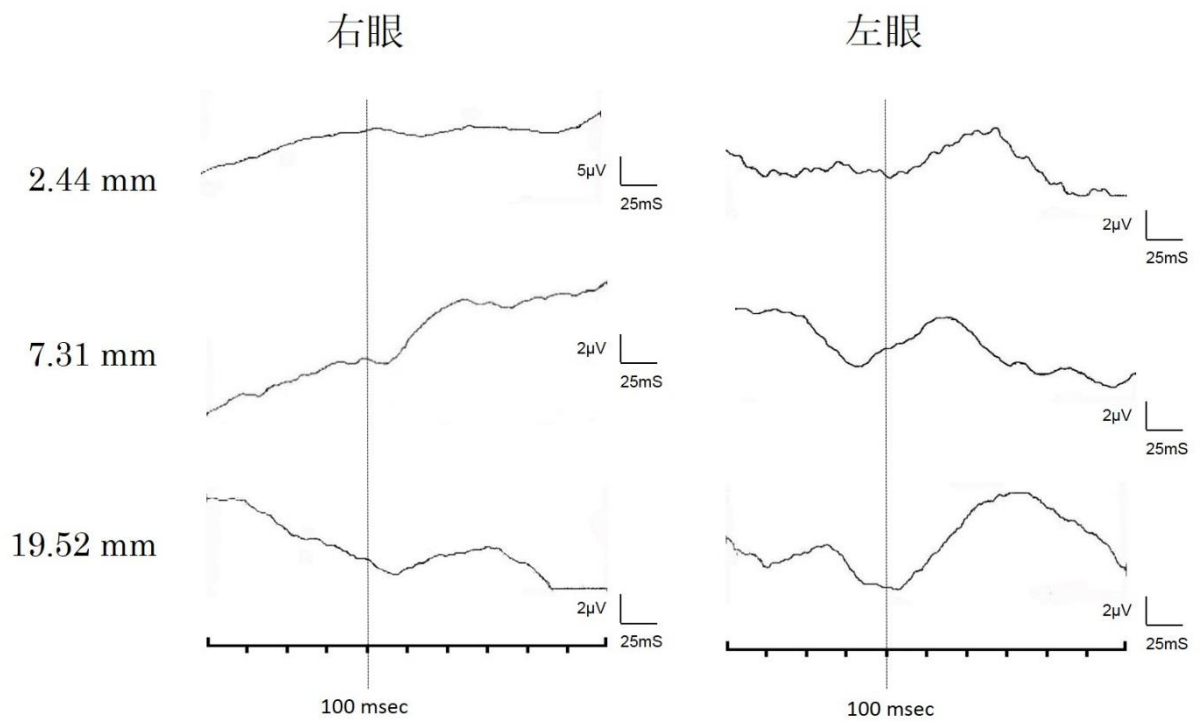


図 11. 症例 3 における P-VEP 波形

表 12. 症例 3 における P100 潜時および N75-P100 振幅

サイズ (mm)	右眼		左眼	
	P100 潜時	N75-P100 振幅	P100 潜時	N75-P100 振幅
	(msec)	(μ V)	(msec)	(μ V)
2.44		-	128.4	3.10
7.31	160.8	3.8	156.0	3.00
19.52	171.2	1.64	168.4	5.90

表 13. 各対象動物の推定視力

症例 No.		最小視角(arc-min)	空間周波数(cpd)
1	右眼 (過熟白内障)	363.7	0.08
	左眼 (初発白内障)	56.0	0.54
2	術前 (過熟白内障)	16.8	1.79
	術後 (IOL 挿入眼)	8.4	3.57
3	右眼 (過熟白内障)	50.3	0.60
	左眼 (IOL 挿入眼)	16.8	1.79

考察

視覚障害を有する対象動物での P-VEP 記録において、白内障眼および非白内障眼、または白内障手術での術前および術後で差異が生じた。症例 1 では、白内障により水晶体の光透過率の低下あるいは散乱が生じたため、白内障病期がより進行している眼では、白内障病期が進行していない眼と比較し、小さく細かな格子状パターンを認識出来なかったと考えられた。症例 2 では、白内障手術により水晶体の光透過率および散乱の原因となる変性タンパク質の除去が達成されたため、術後の IOL 挿入眼では、術前の白内障眼と比較し、小さく細かい格子状パターンを認識出来たと考えられた。症例 3 では、白内障眼では症例 1 と同様に白内障により水晶体の光透過率の低下あるいは散乱が生じ、IOL 挿入眼では水晶体の光透過率および散乱の原因となる変性タンパク質の除去が達成されたため、IOL 挿入眼は白内障眼と比較し、小さく細かい格子状パターンを認識出来たと考えられた。

何れの症例においても、VEP 波形が記録されているものの、P100 潜時が 100 msec より延長しているものもみられた。第 I 章の結果より、CNS 活動は、一般的な外科手術に適用される程度の麻酔深度までは、P100 潜時に与える影響は小さいと考えられる。本章では、鎮静処置あるいは全身麻酔処置を施しているが、何れも不動化を得る程度の麻酔深度であり、P100 潜時に影響を与える程 CNS 活動は抑制されていないと考えられる。また、第 2 章の結果から、刺激距離を考慮して眼屈折度を正しく矯正しなければ、映し出される格子状パターンが網膜に正しく結像できず、格子状パターンの輪郭を明瞭に認識することが出来ない時、P100 潜時の延長がみられると考えられる。本章では、眼屈折度の矯正は行わなかった。眼屈折度の測定は、検影法により行うが、これは線レチノスコープからのスリット光を被

検眼へ入射させ、眼底の反射光を観察することで行う。白内障では、水晶体の光透過率の低下および散乱により、スリット光が眼底まで到達しない、あるいは反射光を観察することが困難であるため、眼屈折度を測定することが極めて難しい。さらに、フェニレフリンおよびトロピカミド合剤を点眼しているため、毛様体筋による水晶体遠近調節は働いていない。以上のことから、本章では眼屈折度を矯正することが出来ず、また遠近調節も働いていないため、映し出された格子状パターンが正しく網膜上に結像することが出来ず、その結果 P100 潜時の延長に繋がった可能性が考えられた。P100 潜時の延長は、眼屈折度や、既報のような視覚認識の低下に起因するとされているが、本章において、P100 潜時の延長はみられるが、P100 は記録されていることから、刺激装置に焦点を合わせることは出来なかったが、格子状パターンが反転動作していることは認識出来ていたと考えられる。

本研究の結果より、視覚障害を呈する動物に対し、P-VEP 記録を用いて他覚的に視力評価を行うことが可能であった。獣医臨床眼科学において、P-VEP を用いることでこれまで評価することが出来なかった視力の低下、および視力の改善を客観的に評価することが可能と考えられた。

小括

獣医臨床眼科学において、視覚障害もしくは視力低下の原因となる疾患の一つとして白内障がある。白内障眼では、水晶体タンパク質の変性により、水晶体を通過する光が散乱することで、網膜に結像出来ず、物体の輪郭や動きを明瞭に認識することが難しくなる。その結果、視覚障害あるいは視力低下が引き起こされるが、現在は、視覚の有無など定性的評価は行っているが、定量的評価である視力の評価は行われていない。本章では、視覚障害を呈していたイヌ白内障臨床例 3 例において、P-VEP を用いて白内障眼および非白内障眼の視力評価を試みた。対象動物として、本学附属動物病院に来院し、眼科検査にて白内障と診断された 3 例を用いた。白内障手術の事前検査時、あるいは白内障手術時の全身麻酔処置下で P-VEP 記録を行った。

全ての対象動物において、P-VEP 記録により、白内障眼および非白内障眼、または白内障手術前後で差異が認められた。症例 1 および 3 の過熟白内障眼は、白内障の病期が進行していない眼、または手術により白内障が除去された眼と比較して、水晶体変性タンパク質による透過光の散乱のために小さく細かい格子状パターンを認識出来なかったと考えられた。症例 2 においては、白内障手術により水晶体変性タンパク質が除去されたことにより、白内障眼と比較して、より小さく細かい格子状パターンを認識出来たと考えられた。各対象動物での P-VEP の結果から算出された視角、空間周波数および小数視力はそれぞれ、症例 1 は右眼 363.7 arc-min、0.08 cpd (小数視力：約 0.003)、左眼 56.0 arc-min、0.54 cpd (小数視力：約 0.018)、症例 2 は右眼術前 16.8 arc-min、1.79 cpd (小数視力：約 0.060)、右眼術後 8.4 arc-min、3.57 cpd (小数視力：約 0.119)、症例 3 は右眼 50.3 arc-min、0.60 cpd (小数視力：約 0.020)、左眼 16.8 arc-min、1.79 cpd (小

数視力：約 0.060) であった。視覚障害を呈する症例動物に対し、P-VEP 記録を用いて他覚的に視力評価を行うことが可能であり、これまで評価することが出来なかった視力低下、および視力改善を客観的に評価することが可能になったと考えられた。

総括

VEP は、非侵襲的に視路の評価を行うことが出来るため、ヒト医療分野において、視神経疾患や視路が障害されるような疾患に用いられてきた。また、視路の他覚的評価が出来るという特性を利用し、心因性視覚障害や詐病の検査、検査に協力を得ることが難しい知的障害を持つ患者、あるいは乳幼児の視覚検査にも用いられており、臨床応用されてきた。また、P-VEP は、前述の検査以外に他覚的視力評価を行えることが示されている。一方で、獣医療においては、P-VEP の臨床応用に関する報告は乏しく、検査法も確立されていない。また、視力という概念が存在せず、視力評価は行われていない。近年増加するイヌの白内障や緑内障などの視覚障害疾患においても、視覚の有無の定性的評価のみであり、定量的評価は行われていない。本研究では、イヌにおける P-VEP を用いた他覚的視力評価法の確立を目的とした。

第 I 章では、不動化のために用いられる OS 吸入麻酔の麻酔深度が、P-VEP へ与える影響を検討した。同時に CNS 活動状況の把握のため、BIS 測定を行った。0.0 MAC から、一般的な外科手術時に適用される麻酔深度である 1.5 MAC までは、全ての供試犬において VEP が記録され、また P100 潜時に有意な延長は認められなかった。1.5 MAC を超える麻酔深度からは、BIS 測定において、burst suppression が出現しはじめ、SR の増加と BIS 値の低下を認め、CNS 活動が強く抑制されはじめたと考えられた。2.0 MAC では供試犬 6 頭中 4 頭で、さらに 2.5 MAC と 2.75 MAC でそれぞれ 1 頭ずつの VEP が消失し、大脳皮質視覚野を含めた CNS 活動が過度に抑制されはじめると同時に、VEP が消失したと考えられた。したがって、一般的な外科手術に適用される程度の麻酔深度であれば、OS 麻酔

がイヌの P-VEP へ与える影響は小さく、不動化する程度の CNS 活動状況であれば、正常な視覚を維持していると考えられた。

第Ⅱ章では、視力に影響を与える要因である眼屈折度の変化が、イヌの P-VEP へ与える影響を検討した。事前に供試犬被検眼の眼屈折度を検影法により測定し、SCLにより被検眼を7段階の屈折度へ矯正し、P-VEP 記録を行った。全ての屈折度において、全ての供試犬で VEP が記録された。刺激装置に焦点が合致する屈折度である -2 D での P100 潜時と比較して、-4 D、-3 D、+1 D、および +2 D での P100 潜時は有意な延長が認められた。また、その他の屈折度では P100 潜時に有意な延長は認められなかったが、延長傾向がみられた。P100 潜時の延長は、視覚認識の低下に起因することがある。イヌにおいても、眼屈折度は視覚認識に影響すると考えられ、刺激装置に焦点が合致する屈折度以外では、刺激装置からの刺激パターンが、網膜に精確に結像出来ないため、視覚認識の低下がみられ、その結果 P100 潜時に影響したと考えられた。以上のことから、イヌにおいて P-VEP を記録する際には、被検眼の屈折度を考慮する必要があると考えられた。

第Ⅲ章では、健常ビーグル犬において、P-VEP を用いた他覚的視力評価を行った。刺激パターンサイズは一定にし、刺激距離を3段階に変化させ、また、刺激装置に焦点が合致する様に SCL を用いて被検眼を矯正して P-VEP 記録を行った。全ての刺激距離において、全ての供試犬で VEP が記録された。それぞれの刺激距離における P100 潜時は、約 100 msec であり、各刺激距離間での P100 潜時に有意な差は認められなかった。本章における結果から算出された視角および空間周波数は、2.10 arc-min および 14.29 cpd となり、視力は小数視力換算で 0.48 となった。イヌは、既報での視力よりも優れた視力を有することが明らかとなった。また、視

角が最小となる刺激距離 2.0 m においても、P100 潜時の延長はみられず、イヌの最小視角はさらに小さい可能性があると考えられた。

第IV章では、イヌ白内障臨床例 3 例において、P-VEP を用いた視力評価を試みた。白内障眼と非白内障眼、白内障手術の術前と術後、および進行ステージの異なる左右眼において、鎮静あるいは全身麻酔処置下で P-VEP 記録を行った。P-VEP 記録の結果から、症例 1 において過熟白内障と初発白内障、症例 2 において白内障手術の術前と術後、および症例 3 において過熟白内障眼と IOL 挿入眼に視力の差が認められた。各対象動物での P-VEP の結果から算出された視角および空間周波数はそれぞれ、症例 1 は右眼 363.7 arc-min、0.08 cpd、左眼 56.0 arc-min、0.54 cpd、症例 2 は右眼術前 16.8 arc-min、1.79 cpd、右眼術後 8.4 arc-min、3.57 cpd、症例 3 は右眼 50.3 arc-min、0.60 cpd、左眼 16.8 arc-min、1.79 cpd であった。小数視力はそれぞれ、症例 1 は右眼約 0.003、左眼約 0.018、症例 2 は右眼術前約 0.060、右眼術後約 0.119、症例 3 は右眼約 0.119、左眼約 0.060 であった。症例 1 および 3 の過熟白内障眼は、白内障の病期が進行していない眼、または手術により白内障が除去された眼と比較して、水晶体変性タンパク質による透過光の散乱のために小さく細かい格子状パターンを認識出来なかったと考えられた。症例 2 においては、白内障手術により水晶体変性タンパク質が除去されたことにより、白内障眼と比較して、より小さく細かい格子状パターンを認識出来たと考えられた。P-VEP を用いることで、白内障、および白内障術後の客観的な視力測定が可能であることが明らかとなった。

以上より、イヌにおいて P-VEP による他覚的視力評価は可能であると考えられ、また、その基礎的研究により P-VEP 記録方法も確立できたと考えられた。このことにより、今後獣医眼科学において、視力の概念が確

立され、白内障あるいは緑内障などの視覚障害を引き起こす疾患における視覚の定量的評価を行うことで、治療法選択の一助となり、また、動物のQOL向上に寄与することが期待される。

謝辞

本論文作成にあたり御指導頂いた酪農学園大学大学院獣医学研究科画像診断学 中出哲也教授に感謝致します。本研究の御指導および本論文作成にあたり御指導、御校閲賜りました本学大学院獣医学研究科獣医眼科学 前原誠也准教授に深く感謝致します。また、丁寧な御校閲を賜りました本学大学院獣医学研究科運動器・神経病治療学 上野博史教授、ならびに本学大学院獣医学研究科獣医薬理学 寺岡宏樹教授に感謝致します。本研究遂行ならびに論文作成にあたり、多大な御助言、御指導を頂きました山口大学共同獣医学部獣医放射線学研究室 伊藤良樹准教授に深く感謝致します。第Ⅰ章、および第Ⅲ章においては、研究遂行にあたり多大な御協力を頂きました本学大学院獣医学研究科獣医麻酔学 山下和人教授、ならびに同研究室所属の諸先生方に深甚なる謝意を表します。

在学中、多大な御指導を賜りました酪農学園大学獣医学部および酪農学園大学大学院獣医学研究科運動器・神経病治療学元教授 泉澤康晴先生、分子診断治療学元教授 打出毅先生に深く感謝申し上げます。

本研究遂行にあたり、多大な御協力を頂きました本学獣医学部伴侶動物医療教育群内科学Ⅰ卒業生 松居愛獣医師、宮田祥嗣獣医師、仁藤稔久獣医師、本学大学院獣医学研究科大学院生 林美里獣医師に謝意を表します。また、本研究において御協力頂きました本学獣医学部卒業生ならびに学生諸君に感謝致します。

引用文献

1. 安達恵美子. 1984. 他覚的な視力測定法. 千葉医学雑誌. 60: 341-347.
2. Arieli, A., Sterkin, A., Grinvald, A. and Aertsen, A. 1996. Dynamics of ongoing activity: explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science* **273**: 1868-1871.
3. Banoub, M., Tetzlaff, J. E. and Schubert, A. 2003. Pharmacologic and physiologic influences affecting sensory evoked potentials: implications for perioperative monitoring. *Anesthesiology* **99**: 716-737.
4. Besch, G., Liu, N., Samain, E., Pericard, C., Boichut, N., Mercier, M., Chazot, T. and Pili-Floury, S. 2011. Occurrence of and risk factors for electroencephalogram burst suppression during propofol-remifentanyl anesthesia. *Br. J. Anaesth.* **107**: 749-756.
5. Borish, I. M. 1975. Visual acuity. pp. 370-378. In: Clinical refraction, Vol. 1. 3rd ed. (Borish, I. M. ed.), Professional Press Inc, Chicago.
6. Brigell, M. G. 2001. The visual evoked potential. pp. 237-279. In: Electrophysiologic Testing, 2nd ed. (Fishman, G. A., Birch, D. G., Holder, G. E. and Brigell, M. G. eds.), The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, San Francisco.
7. Cedzich, C., Schramm, J., Mengedocht, C. F., et al. 1988. Factors that limit the use of flash visual evoked potentials for surgical monitoring. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **71**: 142-145.
8. Chatziralli, I. P., Moschos, M. M., Brouzas, D., Kopsidas, K. and Ladas, I. D. 2012. Evaluation of retinal nerve fibre layer thickness

- and visual evoked potentials in optic neuritis associated with multiple sclerosis. *Clin. Exp. Optom.* **95**: 223-228.
9. Chi, O. Z. and Field, C. 1986. Effects of isoflurane on visual evoked potentials in human. *Anesthesiology* **65**: 328-330.
 10. Davidson, M. G. and Nelms, S. R. 2007. Diseases of the Canine Lens and Cataract Formation, pp. 859-887. *In: Veterinary Ophthalmology*, 4th ed. (Gelatt, K. N. ed.), Blackwell Publishing, Oxford.
 11. Denman, W. T., Swanson, E. L., Rosow, D., Ezbicki, K., Connors, P. D. and Rosow, C. E. 2000. Pediatric evaluation of bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth. Analg.* **90**: 872-877.
 12. Ekesten B. 2007. Ophthalmic examination and diagnostics. Part 4: electrodiagnostic evaluation of vision. pp. 520-535. *In: Veterinary Ophthalmology*, 4th ed. (Gelatt, K. N. ed.), Blackwell Publishing, Oxford.
 13. Frisen, L. and Glansholm, A. 1975. Optical and neural resolution in peripheral vision. *Invest. Ophthalmol.* **14**(7):528-36.
 14. Glass, P. S., Bloom, M., Kearse, L., Rosow, C., Sebel, P. and Manberg, P. 1997. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* **86**: 836-847.
 15. Greene, S. A., Benson, G. J., Tranquilli, W. J. and Grimm, K. A. 2002. Relationship of canine bispectral index to multiples of sevoflurane minimal alveolar concentration, using patch or subdermal electrodes. *Comp. Med.* **52**: 424-428.

16. Hamaguchi, K., Nakagawa, I., Hidaka, S., Uesugi, F., Kubo, T. and Kato, T. 2005. Effect of propofol on visual evoked potentials during neurosurgery. *Masui* **54**: 998-1002.
17. Harter, M. R. and White, C. T. 1968. Effects of contour sharpness and check size on visually evoked cortical potentials. *Vision Res.* **8**: 701-711.
18. 波柴礼恵, 田淵昭雄, 松田盈子. 1997. パターン視覚誘発電位による他覚的視力測定. 日本眼科雑誌. **101**: 644-647.
19. 林浩伸, 赤崎由佳, 川口 昌彦. 2014. 全身麻酔下における視覚誘発電位モニタリングの進歩. 日本臨床麻酔学会誌 **34**(7): 885-890.
20. Itoh, Y., Maehara, S., Okada, K. and Izumisawa, Y. 2010. Pattern-stimulated visual evoked potential in dog: Changes in elicited response with pattern size and calculation of visual acuity. *J. Vet. Med. Sci.* **72**: 1449-1453.
21. Jenkins, T. C. and Douthwaite, W. A. 1988. An objective VER assessment of visual acuity compared with subjective measures. *Am. J. Optom. Physiol. Opt.* **65**: 957-961.
22. Kameyama, Y. 1994. Effect of isoflurane and sevoflurane on evoked potentials and EEG. *Masui* **43**: 657-664.
23. Katoh, T., Suzuki, A. and Ikeda, K. 1998. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* **88**: 642-650.
24. Klein, H. E., Krohne, S. G., Moore, G. E. and Stiles, J. 2011. Postoperative complications and visual outcomes of phacoemulsification in 103 dogs (179 eyes): 2006-2008. *Vet. Ophthalmol.* **14**(2): 114-120.

25. Ko, J. C., Lange, D. N., Mandsager, R. E., Payton, M. E., Bowen, C., Kamata, A. and Kuo, W. C. 2000. Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **217**: 1025-1028.
26. 工藤 荘六 2005. 視覚回復を可能にした最近の犬の白内障手術犬用眼内レンズの重要性. *日本獣医師会雑誌* **58**: 293-297.
27. Lim, C. C., Bakker, S. C., Waldner, C. L., Sandmeyer, L. S. and Grahn, B. H. 2011. Cataracts in 44 dogs (77 eyes): A comparison of outcomes for no treatment, topical medical management, or phacoemulsification with intraocular lens implantation. *Can. Vet. J.* **52**(3): 283-288.
28. Maehara, S., Itoh, Y., Higashinozono, K. and Izumisawa, Y. 2011. Evaluation of refractive value by skiascopy in healthy Beagles. *J. Vet. Med. Sci.* **73**: 927-929.
29. Makela, K., Hartikainen, K., Rorarius, M. and Jantti, V. 1996. Suppression of F-VEP during isoflurane-induced EEG suppression. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **100**: 269-272.
30. Müller, W. and Schöneich, H. 1989. Relations between visual acuity, refraction and the pattern reversal visual-evoked cortical potential in aphakia. *Ophthalmologica* **198**: 89-94.
31. Nakagawa, I., Hidaka, S., Okada, Y., Kubo, T., Okamura, K. and Kato, T. 2006. Effects of sevoflurane and propofol on evoked potentials during neurosurgical anesthesia. *Masui* **55**: 692-698.
32. Nakayama, N., Arakawa, K. and Tarumoto, Y. 1996. Visual function test in beagle with electro-physiological methods (ERG and VEP) -

- second report-. *Anim. Eye Res.* **15**: 148-154.
33. Nakayama, N., Arakawa, K., Sakagawa, T., Kimura, M. and Tarumoto, Y. 1995. An electrophysiological visual function tests (ERG and VEP) in dogs. *Anim. Eye Res.* **14**: 141-149.
34. Norcia, A. M. and Tyler, C. W. 1985. Spatial frequency sweep VEP: visual acuity during the first year of life. *Vision Res.* **25**: 1399-1408.
35. Odom, J. V., Bach, M., Brigell, M., Holder, G. E., McCulloch, D. L., Tormene, A. P. and Vaegan. 2010. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc. Ophthalmol.* **120**: 111-119.
36. Odom, J. V., Bromberg, N. M. and Dawson, W. W. 1983. Canine visual acuity: retinal and cortical field potentials evoked by pattern stimulation. *Am. J. Physiol.* **245**(5 Pt 1): R637-R641.
37. Ofli, R. 2007. Optics and Physiology of vision, pp. 183-219. *In*: Veterinary Ophthalmology, 4th ed. (Gelatt, K. N. ed.), Blackwell Publishing, Oxford.
38. Ofri, R., Dawson, W. W. and Gelatt, K. N. 1993. Visual resolution in normal and glaucomatous dogs determined by pattern electroretinogram. *Prog. Vet. Comp. Ophthalmol.* **3**: 111-116.
39. 大関尚志, 安達恵美子, 田村俊. 2000. 視神経炎に対するパターン視覚誘発電位(PVEP)の検討. *日本眼科紀要* **51**(8): 754-759.
40. Sasaki, T., Ichikawa, T., Sakuma, J., Suzuki, K., Matsumoto, M., Itakura, T., Kodama, N. and Murakawa, M. 2006. Intraoperative monitoring of visual evoked potentials. *Masui* **55**: 302-313.
41. 澤充 2010. 水晶体. pp. 63-83. 標準眼科学(木下茂, 中澤満 編), 医学書院, 東京

42. Sebel, P. S., Ingram, D. A., Flynn, P. J., Rutherford, C. F. and Rogers, H. 1986. Evoked potentials during isoflurane anesthesia. *Br. J. Anaesth.* **58**: 580-585.
43. Sebel, P. S., Lang, E., Rampil, I. J., White, P. F., Cork, R., Jopling, M., Smith, N. T., Glass, P. S. and Manberg, P. 1997. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth. Analg.* **84**: 891-899.
44. 関谷善文. 2004. 小児の視力検査. pp. 109-113. 眼科検査ガイド(丸尾敏夫, 本田孔士, 臼井正彦, 田野保雄 編), 文光堂, 東京
45. 柴田興一. 2008. 視覚誘発電位の臨床応用. *東京女子医科大学雑誌* **78**: E61-E66.
46. Sokol, S. 1983. Abnormal evoked potential latencies in amblyopia. *Br. J. Ophthalmol.* **67**: 310-314.
47. Sokol, S. and Moskowitz, A. 1981. Effect of retinal blur on the peak latency of the pattern evoked potential. *Vision Res.* **21**: 1279-1286.
48. Sokol, S., Hansen, V. C., Moskowitz, A., Greenfield, P. and Towle, V. L. 1983. Evoked potential and preferential looking estimates of visual acuity in pediatric patients. *Ophthalmology* **90**: 552-562.
49. 田淵昭雄 2004. 他覚的視力検査(心因性視力障害, 詐盲検査). pp. 128-132. 眼科検査ガイド(丸尾敏夫, 本田孔士, 臼井正彦, 田野保雄 編), 文光堂, 東京
50. 所敬. 2004. 視力検査の条件. pp. 94-97. 眼科検査ガイド(丸尾敏夫, 本田孔士, 臼井正彦, 田野保雄 編), 文光堂, 東京
51. Tufano, R., Palomba, R., Lambiase, G. and Giurleo, L. G. 2000. The utility of bispectral index monitoring in general anesthesia. *Minerva*

Anesthesiol. **66**: 389-393.

52. 上村敦子, 溝田淳, 安達恵美子, 佐伯直勝. 2001. 下垂体炎症例に発症した両側視神経炎における視覚誘発電位の検討. *日本眼科学会雑誌* **105**(8): 535-538.
53. Wilkie, D. A. and Colitz, C. M. H. 2007. Surgery of the Canine Lens, pp. 888-931. *In: Veterinary Ophthalmology*, 4th ed. (Gelatt, K. N. ed.), Blackwell Publishing, Oxford.