

# Retinal Pigment Epitheliopathy in Diabetes Mellitus

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/2297/8573">http://hdl.handle.net/2297/8573</a>

## 糖尿病における網膜色素上皮症

金沢大学医学部眼科学講座 (主任: 河崎一夫教授)

瀬川要司

眼球電位図 (electro-oculogram, EOG) の薬物誘発応答の一つである 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答によって糖尿病における網膜色素上皮機能障害を検出し, 明極大/暗極小比 (light peak/dark trough, L/D), 他の薬物誘発応答 (高浸透圧応答, ダイアモックス応答) および律動様小波の所見と比較し, 加えてこれらの電気生理学的検査結果と各種臨床検査値との関連性について検討した. L/D は84眼中2眼においてのみ異常を検出したのに対し, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は84眼中44眼に異常を検出した. 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と L/D とは有意な正の相関を示し, 両応答の大きさの網膜症病期別平均値は網膜症病期の進行につれてともに低下した. 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と高浸透圧応答とは有意な正の相関を示し, 両応答の大きさの網膜症病期別平均値は網膜症病期の進行につれてともに低下した. ダイアモックス応答の大きさの網膜症病期別平均値および異常検出率と網膜症病期との間に一定の傾向はみられなかった. 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は前増殖期ないしこれより重症の糖尿病性網膜症の全例にて異常を検出し, 網膜症を呈しない糖尿病症例においても高率に (116眼中52眼) 異常を検出し, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答はすべての網膜症病期で最も高い異常検出率を示した. すなわち糖尿病における網膜色素上皮症は眼底検査で網膜症を呈しない時期にも早くも高頻度に発症し, 網膜症の病期が進行するにつれて増悪することが判明し, その早期発見には L/D に比し薬物誘発応答による EOG 検査がはるかに有用で, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答の中でも 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が最も有用であり, その異常検出率は律動様小波 O<sub>1</sub> の頂点潜時の異常検出率さえも凌駕した. 網膜症病期の進行につれて O<sub>1</sub> 頂点潜時は延長し律動様小波の振幅和 SO は低下する傾向にあり, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答および高浸透圧応答の大きさに対して O<sub>1</sub> 頂点潜時は有意な負の相関を示し, SO は有意な正の相関を示した. 各種臨床検査値と電気生理学的検査結果との関連性について, 非エステル化脂肪酸 (non-esterified fatty acid, NEFA), 高比重リポ蛋白 (high density lipoprotein, HDL) およびアポ蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, apo A-I) は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と正の相関を, 血中尿素窒素 (blood urea nitrogen, BUN), トリグリセライド (triglyceride, TG), 超低比重リポ蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL), アポ蛋白 B (apolipoprotein B, apo B) およびフィブリン分解産物 (fibrin degradation product, FDP) は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と負の相関を, BUN および VLDL は O<sub>1</sub> 頂点潜時と正の相関を, アポ蛋白 E (apolipoprotein E, apo E) は O<sub>1</sub> 頂点潜時と負の相関を, アンチトロンビン III (antithrombin III, AT III) は SO と負の相関を, グリコヘモグロビン A<sub>1c</sub> (glycosylated hemoglobin A<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>) および HbA<sub>1c</sub> は高浸透圧応答と負の相関を, NEFA はダイアモックス応答と負の相関を示した. すなわち律動様小波および 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は血管硬化および易血栓性に, 高浸透圧応答は血糖コントロールに, ダイアモックス応答は易血栓性に影響されやすく, 糖尿病による網膜内外層障害の発生および進行に脂質代謝異常や血液凝固亢進が関与している可能性が高いと考えられる.

**Key words** retinal pigment epithelium, bicarbonate, electro-oculogram, electroretinogram, diabetes mellitus

糖尿病はインスリン作用不足によっておこる代謝性疾患であり, 重要な合併症である糖尿病性細小血管症を惹起する. わが国の糖尿病人口は200~300万人ともいわれ年々増加傾向にある<sup>1)</sup>. 糖尿病性神経症, 糖尿病性腎症と並んで糖尿病3大合併症の一つである糖尿病性網膜症は同様に増加の一途をたどり, 蛍光眼底造影や光凝固治療が普及し硝子体手術が進歩した現在でも成人失明の主原因となっており, その早期診断, 病態把握および予後の予知は極めて重要な課題である. 網膜電図 (electroretinogram) は網膜機能の数少ない他覚的検査法として

の優れた特性を有し, 網膜電図を糖尿病患者の網膜障害の検索に活用しようとする努力が多くの人によってなされた<sup>2-9)</sup>. 網膜電図の対象がまだa波とb波に限られていたころは, 糖尿病性網膜症では高度に進行した末期に到らないかぎり網膜電図の異常検出は困難であり, 進行した糖尿病性網膜症は検眼鏡的に容易に診断されるから糖尿病性網膜症の早期発見に網膜電図は無力であると考えられていた. しかし1962年当教室の米村<sup>4)</sup>はb波に重畳する一連の小波群に注目し, それを律動様小波 (oscillatory potentials) と命名し, 律動様小波の振幅が糖尿病性

平成6年7月13日受付, 平成6年8月26日受理

Abbreviations: APTT, activated partial thromboplastin time; AT III, antithrombin III; apo A-I, apolipoprotein A-I; apo A-II, apolipoprotein A-II; apo B, apolipoprotein B; apo C-II, apolipoprotein C-II; apo C-III, apolipoprotein C-III; apo E, apolipoprotein E; BUN, blood urea nitrogen; EOG, electro-oculogram; FBS, fasting blood sugar; FC, free cholesterol; HDL, high density lipoprotein; FDP, fibrin degradation product;

網膜症が検出されない時期の糖尿病患者においてすでに低下することを見出した。この知見は以後諸家の追試確認を得て<sup>51-53</sup>、律動様小波は糖尿病患者における網膜障害の早期発見に重要な意義を有することが認識されるに至った。奥村<sup>54</sup>は糖尿病患者303名572眼を対象に網膜電図の律動様小波を測定し、O<sub>1</sub>頂点潜時の延長は糖尿病患者における網膜障害の早期発見に有効であり、律動様小波の振幅和ΣOは糖尿病性網膜症の重篤度の判定および進行予知に有用であることを明らかにした。律動様小波の発生母体は網膜の内顆粒層またはその近傍にあると考えられ、おそらくはアマクリン細胞ないしこれと回帰性シナプスをつくる双極細胞などを含む神経細胞に密接に関係する<sup>55</sup>。糖尿病性網膜症が検出されない時期の糖尿病患者において律動様小波が選択的異常をきたすという事実<sup>24,56</sup>から、低酸素状態の影響を受けやすい網膜内層のニューロンの障害が検眼鏡的異常に先行して発生すると推察される。

一方網膜循環にくらべてはるかに多くの血流を有する脈絡膜循環に依存する網膜色素上皮層の機能が糖尿病において障害されるか否かについては長年にわたって不明であった。一般に網膜色素上皮層の機能検査には眼球常存電位が応用される。眼球の前極と後極間には電位差が存在し、眼球の前極側が後極側に対して陽性を示す。この電位差は一般に眼球常存電位と呼ばれ、角膜、水晶体、毛様体などにも一部由来するが、その大部分は網膜の前後に生じる電位差いわゆる網膜静止電位に依存し、その主な発生母体は網膜色素上皮層である<sup>10</sup>。一對の不分極電極を角膜上と顔面皮膚上に置き直流増幅器を用いて人眼の眼球常存電位を導出計測することも不可能ではないが、この方法は基線動揺などに妨げられるので一般に極めて困難である。この困難を回避する方法として眼球を一定角度だけ回旋させ、眼球周囲の電場の変化を喚起し、これによって生ずる電位差を鼻根部および外眼角部の皮膚上に置いた一對の電極で導出する眼球電位図 (electro-oculogram, EOG) が用いられる。眼球回旋角度が約30度以内でありかつ眼球運動障害がなければ EOG 振幅は眼球回旋角度におおむね比例するから、30度以内の一定の角度の眼球回旋で記録された EOG 振幅は眼球常存電位にはほぼ比例するとみてもよい。このようにして導出した EOG 振幅の実測値は電極と皮膚との接触状態その他に依存して通常かなり大きく変動する。このため一般的には EOG 振幅そのものを計測するのではなく、EOG 振幅を何らかの刺激で変化させ、その変化率ないし変化の比を指標とすることが多い。EOG 振幅を変化させる方法は光照射と薬物負荷に大別される。Arden<sup>13</sup>は明暗順応に伴う EOG 振幅の変動を観察し、入暗後の極小値に対する光照射による増大の極大値の比 (light peak/dark trough, L/D) を求め、網膜色素上皮機能の指標としてその臨床応用を示した。しかし正常な明上昇の発現には網膜色素上皮のほかに視細胞、視細胞と網膜色素上皮層の接合状態および脈絡膜循環も正常であらねばならず<sup>12,13</sup>、L/D は眼透光体の混濁の有無や瞳孔径の影響も受けるため、L/D の異常のみから網膜色素上皮の障害を直ちに断定することはできない。そこで光照射を必要とせず網膜色素上皮に特異的な臨床検査法として三種の薬物誘発応答 (高浸透圧応答<sup>13,14</sup>、ダイアモックス応答<sup>15</sup>、7%

NaHCO<sub>3</sub> 応答<sup>16</sup>) が当教室において考案された。すなわち河崎<sup>13</sup>は高浸透圧溶液を静脈内注射することによって EOG 振幅が減少することを見出し、この応答を高浸透圧応答と名付けた。高浸透圧応答は、網膜色素上皮をはさんで脈絡膜側が網膜側に比して高い浸透圧勾配が形成されることによって発生し、主に網膜色素上皮のベーサル膜の過分極に由来する<sup>13</sup>。また米村<sup>15</sup>はアセタゾラマイドを静脈内注射することによって眼球常存電位が減少することを見出し、この応答をダイアモックス応答と名付けた。ダイアモックス応答はアセタゾラマイドの網膜色素上皮のアピカル膜への作用によって誘起されるベーサル膜の過分極に主に由来する。さらに瀬川<sup>17</sup>は NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を静脈内注射することによって EOG 振幅が減少することを見出し、この応答を 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と名付けた。7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> がベーサル膜に作用してアピカル膜を脱分極させることによって発生する<sup>17</sup>。これらの三種の応答は従来の L/D とは異なり網膜色素上皮機能に特異的な指標として活用され、種々の遺伝性網膜変性疾患やその類縁疾患、裂孔性網膜剥離、ぶどう膜炎、眼内鉄片異物、白内障手術後などで臨床応用され、これらの病態生理の解釈、鑑別診断、予後判定などで有用であることが報告された<sup>13,22</sup>。糖尿病眼においては、真鍋<sup>18</sup>によると高浸透圧応答の大きさは網膜症が眼底検査で検出されない 0 期においてすでにしばしば低下し、その大きさの平均値は 0 期において早くも正常対照群にくらべて有意に低下し、網膜症の進行につれてさらに低下した。しかし、L/D は Scott II 期に至っても異常をきたさず、Scott III 期になってはじめて異常を呈し、L/D の平均値は Scott 0~II 期では正常対照群にくらべて有意には低下せず、Scott III 期になってはじめて有意に低下した。従って糖尿病患者においては前網膜症期に早くも網膜色素上皮機能障害をきたす症例があり、この障害は L/D にくらべて高浸透圧応答によってはるかに鋭敏に検出されると結論された。また金子<sup>19</sup>は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答も 0 期においてすでに低下する症例があり、この応答の大きさの平均値は正常対照群にくらべて 0 期においてすでに有意に低下しており網膜症の進行につれてさらに低下したと報告し、0 期における異常検出率 (高浸透圧応答 22.2%、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答 31.7%) から 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の方が高浸透圧応答よりも糖尿病における網膜色素上皮障害をより鋭敏にとらえることができることを明らかにした。このように当教室で開発された方法によって、糖尿病においては網膜内層の障害のほかに網膜色素上皮の障害も生じることが判明した。しかし網膜電図および EOG の L/D と三種の薬物誘発応答を同一の糖尿病患者群において検討した報告はなく、ゆえにこれらの諸応答のうちどの応答が最も鋭敏に早期に糖尿病による網膜障害を検出し得るかは未知である。一方当教室の米村<sup>23</sup>は糖尿病症例においてグリコヘモグロビン A<sub>1c</sub> (glycosylated hemoglobin A<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>) 高値例や腎機能低下とくに尿蛋白陽性例において律動様小波の頂点潜時延長および振幅低下をきたしやすく、糖尿病の増悪因子と律動様小波との関連性を報告したが、糖尿病において他に各種臨床検査値と網膜の電気生理学的検査結果との関連について検討した報告は少ない。本研究では最も新しい網膜色素上皮機能検査法である

HbA<sub>1c</sub>, glycosylated hemoglobin A<sub>1c</sub>; HbA<sub>1c</sub>, glycosylated hemoglobin A<sub>1c</sub>; L/D, light peak/dark trough; LDL, low density lipoprotein; NEFA, non-esterified fatty acid; PT, prothrombin time; TC, total cholesterol; TEP, trans-epithelial potential; TG, triglyceride; VLDL, very low density lipoprotein; α<sub>2</sub>PI, α<sub>2</sub>plasmin inhibitor

7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を中心にして糖尿病症例群において第1群では7% NaHCO<sub>3</sub> 応答およびL/Dを、第2群では7% NaHCO<sub>3</sub> 応答および律動様小波を、第3群では三種の薬物誘発応答および律動様小波を測定し、それぞれの異常検出頻度、相関などについて比較検討を行い、加えて第3群において血糖コントロール、腎機能、脂質代謝異常、血液凝固因子などの各種臨床検査値と電気生理学的検査結果との関連性について述べる。

## 対象および方法

### 1. 対象患者

#### 1. 第1群. 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答およびL/Dの検討

平成1年4月25日から同年12月18日までに当科を受診した糖尿病患者44名(17~73才, 平均48.9才, 男28名, 女16名)84眼を対象とし, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答およびL/Dを2週間以内に測定した。同一日に両者を検査した場合には, L/D測定後30分以上の暗順応を行い EOG 振幅が安定するのを確認した後に7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の測定を行った。本報では眼底所見を福田の分類<sup>20)</sup>に基いて分類し糖尿病性網膜症が眼底検査では検出されない場合を0期とし, 糖尿病性網膜症以外の眼底疾患が存在する症例, 白内障などのため詳細な眼底所見が困難であった症例, ±6ジオプトリを越える屈折異常を有する症例および Scheie 分類の H<sub>3</sub>S<sub>3</sub> 以上の網膜血管硬化症を有する症例を対象から除外した。網膜症病期別の眼数は0期42眼, A I 期18眼, A II 期14眼, B I 期10眼であった。

#### 2. 第2群. 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答および律動様小波の検討

平成1年4月25日から平成3年9月12日までに当科を受診した糖尿病患者127名(17~79才, 平均52.6才, 男78名, 女49名)227眼を対象とし, 2週間以内に7% NaHCO<sub>3</sub> 応答および律動様小波を測定した。病期別の眼数は0期116眼, A I 期33眼, A II 期55眼, B I 期20眼, B II 期3眼であった。

#### 3. 第3群. 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答, 高浸透圧応答, ダイアモックス応答, 律動様小波および一般臨床検査値の検討

平成1年12月5日から平成3年3月26日までに当科を受診した糖尿病患者36名(28~76才, 平均53.8才, 男28名, 女8名)66眼を対象とし, 1ヶ月以内に三種の薬物誘発応答および律動様小波を測定し, その期間内に採血を行い, 空腹時血糖(fasting blood sugar, FBS), HbA<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>, 血中尿素窒素(blood urea nitrogen, BUN), クレアチニン, 総コレステロール(total cholesterol, TC), 遊離コレステロール(free cholesterol, FC), トリグリセライド(triglyceride, TG), リン脂質, 非エステル化脂肪酸(non-esterified fatty acid, NEFA), カイロミクロン, 超低比重リポ蛋白(very low density lipoprotein, VLDL), 低比重リポ蛋白(low density lipoprotein, LDL), 高比重リポ蛋白(high density lipoprotein, HDL), アポ蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, apo A-I), アポ蛋白 A-II (apolipoprotein A-II, apo A-II), アポ蛋白 B (apolipoprotein B, apo B), アポ蛋白 C-II (apolipoprotein C-II, apo C-II), アポ蛋白 C-III (apolipoprotein C-III, apo C-III), アポ蛋白 E (apolipoprotein E, apo E), 血小板数, プロトロンビン時間(prothrombin time, PT), 活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time, APTT), フィブリノーゲン, フィブリン分解産物(fibrin degradation product, FDP), アンチトロンビン III (antithrombin III, AT III), プラスミノノーゲンおよび α<sub>2</sub> プラスミン抑制因子(α<sub>2</sub> plasmin inhibitor, α<sub>2</sub>PI)を測定した。三種の薬物誘発応答の

測定には最低3日間の間隔をおいた。病期別の眼数は0期15眼, A I 期3眼, A II 期30眼, B I 期15眼, B II 期3眼であった。

### II. 方法

EOG 電位を誘起するには, 被験者に視野計ドーム内面で水平方向視角30度をなし2秒毎に交互に点滅する2個の小赤色燈を交互に固視させ, 衝動性眼球運動をさせた。鼻根部および外眼角部の皮膚上に置いた銀塩化銀皮膚電極 NT-615U (日本光電, 東京) を介して両眼から導出した EOG 電位を直流増幅器 RDU-5 (日本光電) によって増幅後に, ペンレコーダー SP-G6P (理研電子, 東京) で記録した。L/D を求めるには, 暗順応下での暗極小に到達した後に, 上記のドーム内面にハロゲン電球による白色光 ( $1.25 \times 10^3 \text{cd/m}^2$ ) を20分間照射することによって明極大を誘起し L/D を計測した。正常者29例54眼における L/D の大きさは  $2.11 \pm 0.34$  (平均値 ± 標準偏差) であり, 正常範囲は 1.43~2.79 である<sup>19)</sup>。EOG の薬物誘発応答を記録するには, 30分以上の暗順応を行い EOG 振幅が定常状態 ( $V_0$ ) に達した後に暗順応を継続したままで下記の三種の薬物溶液を定量輸液ポンプ SR-1000 (Stewart-Reiss, カリフォルニア, 米国) を用いて前腕の橈骨皮静脈へ注入し, 薬物負荷後の EOG 振幅の変化を記録し, EOG 振幅減少率  $[(V_0 - V_m) / V_0 \times 100(\%)]$ ,  $V_m$  は静注後の EOG 振幅の極小値を意味する] をもって三種の薬物誘発応答 (7% NaHCO<sub>3</sub> 応答, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答) の大きさを表した。7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を誘起するための負荷条件は瀬川<sup>18)</sup> の方法に従い, 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (メイロン<sup>®</sup>, 大塚製薬, 東京) 0.83ml/kg を5分間で静注した。正常者45例70眼における7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさは  $21.9 \pm 3.4\%$  であり, その正常範囲は 15.2~28.6% である<sup>19)</sup>。高浸透圧応答を誘起するための負荷条件は真館<sup>14)</sup> の方法に従い, 被験者の循環血液量を小川ら<sup>25)</sup> の推定式 [男,  $(0.168H^2 + 0.050W + 0.444)l$ ; 女,  $(0.250H^2 + 0.063W - 0.662)l$ ; 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<sup>®</sup>, 大鵬薬品, 東京) を1時間あたり循環血液量の11%に相当する量を20分間静注した。正常者50眼における高浸透圧応答の大きさは  $33.9\% \pm 5.5\%$  であり, 正常範囲は 22.9~45.0% である<sup>14)</sup>。ダイアモックス応答を誘起するための負荷条件は真館ら<sup>26)</sup> の方法に準じ, 5ml の蒸留水に溶解したアセタゾラマイド (ダイアモックス<sup>®</sup>, 日本レダリー, 東京) 500mg を1分間で静注した。正常者36眼におけるダイアモックス応答の大きさは  $42.5 \pm 5.2\%$  であり, 正常範囲は 32.1~52.9% である<sup>26)</sup>。網膜電図律動様小波の測定法は米村ら<sup>27)</sup> の方法に従い, 0.5% トロピカミド・0.5% 塩酸フェニレフリン (ミドリリン P<sup>®</sup>, 参天製薬, 大阪) の点眼によって散瞳した被検眼の前方 25cm の距離から20ジュール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額部皮膚上に置いた脳波用血電極 NE-101A (日本光電) を介して網膜電図を導出し, 交流増幅 (時定数, 3msec; 1kHz で3dB 減衰) 後に誘発電位加算平均装置 MES-3102 (日本光電) で描記した。律動様小波の計測法は米村ら<sup>27)</sup> の方法に従った。すなわち基線と O<sub>1</sub> 上行脚との交点および O<sub>1</sub> と O<sub>2</sub> との間の谷 (N<sub>1</sub>) とを直線で結び, 次にこの直線が O<sub>1</sub> の頂点から下した垂線と交わる点を求め, この交点と O<sub>1</sub> の頂点間の距離をもって O<sub>1</sub> の振幅と定義した。O<sub>1</sub> と O<sub>2</sub> との間の谷 (N<sub>1</sub>) と O<sub>2</sub> と O<sub>3</sub> との間の谷 (N<sub>2</sub>) とを結んだ直線と O<sub>2</sub> の頂点から下した垂線との交点と O<sub>2</sub> の頂点間の距離をもって O<sub>2</sub> の振幅と定義した。以下同様にして O<sub>3</sub> と O<sub>4</sub> の振幅を測定し, O<sub>1</sub> から O<sub>4</sub> の振幅の総和

を  $\Sigma O$  と記した。金子ら (未発表, 1987) によると正常者85眼における律動様小波の  $O_1$  頂点潜時は  $14.8 \pm 0.54 \text{ msec}$  であり, 正常範囲は  $13.7 \sim 15.9 \text{ msec}$  である。律動様小波の  $O_1$  から  $O_4$  の振幅の総和  $\Sigma O$  は  $271.8 \pm 67.5 \mu\text{V}$  であり, その正常範囲は  $136.8 \sim 406.8 \mu\text{V}$  である。また一般臨床検査は, 三種の薬物誘発応答および律動様小波を測定した期間内に朝食絶食として午前9時に静脈血を採取し測定された。

III. 統計学的検討

各群間の平均値の比較には, まず比較対象の2群においてF検定を行い, 危険率5%未満で2群の分散が等しいとみなされた場合にはスチューデントのt検定を用い, 2群の分散が異なるとみなされた場合にはウェルチのt検定を用いた。また散布図における相関関係については, ピアソンの相関係数を算出して検討した。いずれも危険率5%未満を統計学的に有意と判定した。

成 績

I. 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答および L/D の検討

1. 平均値

糖尿病患者84眼 (0期42眼, A I期18眼, A II期14眼, B I期10眼) での L/D は  $1.89 \pm 0.27$  であった。また網膜症病期別の L/D を図1 A に示した。網膜症病期の進行につれて応答は低下し, 0期, A I期, A II期およびB I期のすべての病期において正常者の L/D の大きさの平均値に比し有意に低下していたが (それぞれ  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$  および  $p < 0.001$ ), いずれの病期においても L/D の平均値は正常範囲内にとどまった。B I期の L/D の大きさの平均値は0期の L/D の大きさの平均値より有意に低下していた ( $p < 0.05$ )。

糖尿病患者84眼での 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさは  $16.1 \pm 8.1\%$  であった。また網膜症病期別の 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさ

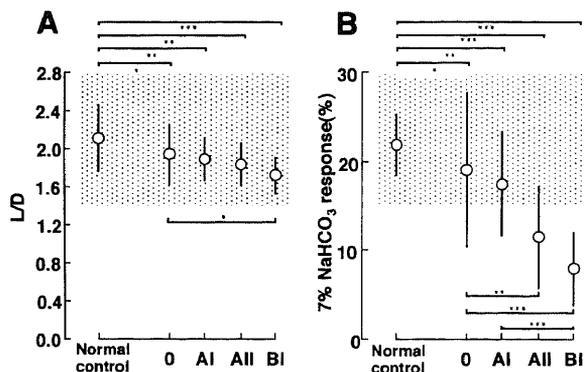


Fig. 1. Means and standard deviations of L/D (A) and the 7% NaHCO<sub>3</sub> response (B) amplitude at different stages of diabetic retinopathy. Fukuda's classification of retinopathy stage (A I, A II, B I and B II) was used throughout the present study. Stage 0 (0) signifies the preretinopathic stage (no ophthalmoscopically visible retinopathy) throughout the present study. The open circle and the vertical bar indicate the mean and the standard deviation, respectively. Data in the normal control subjects were from the previous reports by S. Madachi<sup>14)</sup> and Y. Segawa<sup>16)</sup>. The shaded area indicates the normal range (mean  $\pm$  2SD in normal subjects). The level of significance of difference is indicated by \* ( $p < 0.05$ ), \*\* ( $p < 0.01$ ) and \*\*\* ( $p < 0.001$ ).

を図1 B に示した。網膜症病期の進行につれて 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は低下し, A II期およびB I期において 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの平均値は正常下限を下まわり, 0期, A I期, A II期およびB I期のすべての病期において正常者の 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの平均値に比し有意に低下していた (それぞれ  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$  および  $p < 0.001$ )。B I期の 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの平均値は0期およびA I期の 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの平均値より有意に低下していた ( $p < 0.001$ )。A II期の 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの平均値は0期の 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの平均値より有意に低下していた ( $p < 0.01$ )。

2. 応答時間経過

各対象眼において1分毎の 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の EOG 振幅減少率  $(V_0 - V) / V_0 \times 100 (\%)$  を算出し ( $V$  は1分毎の振幅を意味

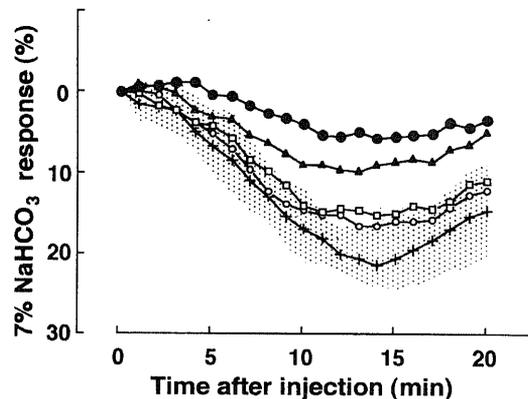


Fig. 2. Mean EOG amplitudes of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response in normal subjects and in diabetics at different stages of diabetic retinopathy. Mean EOG amplitude in each group was plotted against time after injection of the 7% NaHCO<sub>3</sub>. Data in the normal control subjects were from the previous report by Y. Segawa<sup>16)</sup>. The shaded area indicates the normal range (mean  $\pm$  2SD in normal subjects). +, normal control subjects; ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage.

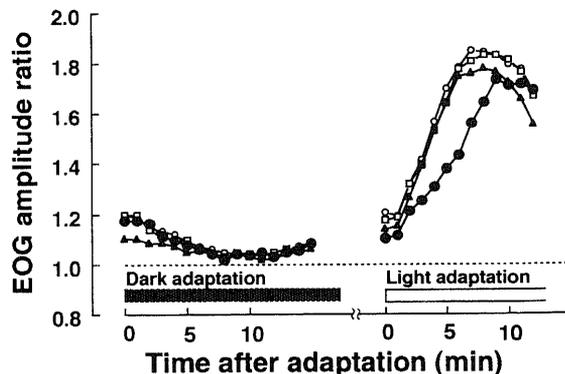


Fig. 3. Mean EOG amplitudes during dark- and light-adaptations at different stages of diabetic retinopathy. ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage.

する), 網膜症病期別にその平均値を求め, 1分毎の変化を示した(図2). 7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液静注後4分から20分まではいずれの時間においても網膜症病期が重いほど EOG 振幅の変化率は小さかった. 網膜症病期別における EOG 振幅極小値をとった時刻およびその時刻における EOG 振幅の変化率(7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさ)はそれぞれ0期において静注開始14分後および17.1%, A I期において14分後および15.7%, A II期において13分後および10.1%, B I期において14分後および6.0%であり, EOG 振幅極小値をとる時間と網膜症病期との間に特に一定の関係はみられなかった.

各対象眼において光照射開始後に1分毎の EOG 振幅比  $V/V_m$  を算出し, 網膜症病期別にその平均値を求め, 1分毎の変化を示した(図3). 網膜症病期別における EOG 振幅比の最大値をとった時刻およびその値はそれぞれ0期において光刺激開始7分後および1.85, A I期において8分後および1.83, A II期において8分後および1.78, B I期において9分後および1.73であり, 網膜症病期の進行につれて L/D 極大値をとる時刻は遅延する傾向にあった.

3. 異常検出率(表1)

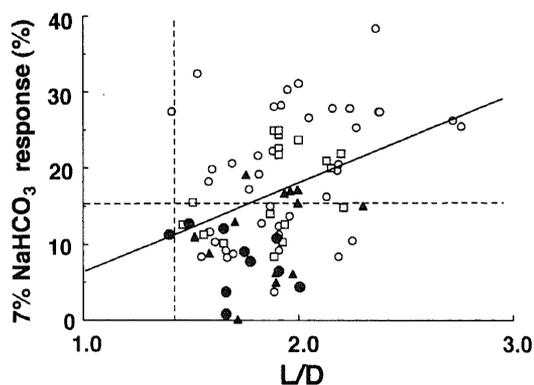


Fig. 4. Correlation between the 7% NaHCO<sub>3</sub> response amplitude and L/D in diabetic retinopathy. The broken vertical and horizontal lines indicate the lower limit of L/D and the 7% NaHCO<sub>3</sub> response in normal control subjects, respectively. The regression line is expressed by an equation  $Y=12.5X+7.42$  ( $r=0.418$ ,  $p<0.01$ ), where X and Y represent L/D and the 7% NaHCO<sub>3</sub> response amplitude, respectively. ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage.

糖尿病患者において7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさが正常下限未満であった割合すなわち7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の異常検出率は84眼中44眼(52.4%)であったのに対し, L/D の異常検出率(正常下限未満に低下した割合)は84眼中2眼(2.4%)にとどまった. 網膜症病期の進行につれて7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は高頻度に異常を呈し, B I期では全例で異常を呈した.

4. 相関

7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさと L/D は有意な( $p<0.01$ ) 正の相関を示した(図4). 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と L/D の異常を(1) 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答異常型 [7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が  $\bar{x}-2SD$  未満(ただし以下の本文中においては  $\bar{x}$  および SD はそれぞれ正常対照群における平均値および標準偏差を意味する)に低下しているが L/D は正常範囲内にあるもの], (2) L/D 異常型 (L/D が  $\bar{x}-2SD$  未満に低下しているが7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は正常範囲内にあるもの), (3) 混合異常型 (7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と L/D の両者とも  $\bar{x}-2SD$  未満に低下しているもの), (4) 正常型 (7% NaHCO<sub>3</sub> 応答

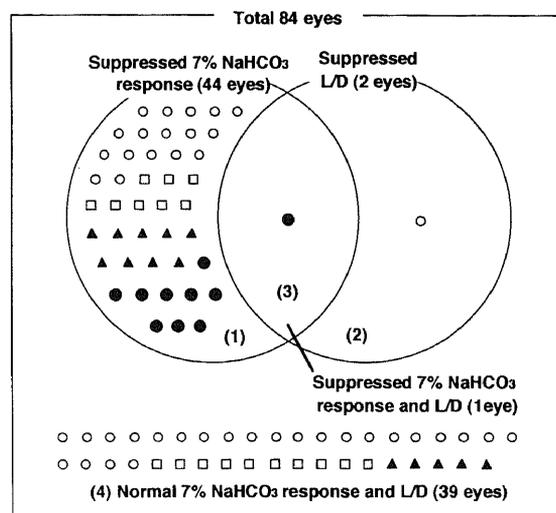


Fig. 5. Prevalence of diabetic retinopathy in patients divided into four groups on the basis of the EOG findings. ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage. The EOG findings in these four groups were: (1) suppressed 7% NaHCO<sub>3</sub> response and normal L/D, (2) normal 7% NaHCO<sub>3</sub> response and suppressed L/D, (3) suppressed 7% NaHCO<sub>3</sub> response and suppressed L/D, (4) normal 7% NaHCO<sub>3</sub> response and normal L/D.

Table 1. Prevalence of abnormality of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response and L/D by stage of diabetic retinopathy

Stage	Number of eyes tested	7% NaHCO <sub>3</sub> response		L/D	
		Eyes affected	Percentage of abnormality	Eyes affected	Percentage of abnormality
0	42	17	40.5	1	2.4
A I	18	8	44.4	0	0
A II	14	9	64.3	0	0
B I	10	10	100.0	1	10.0

Fukuda's classification of retinopathy stage (A I, A II, B I and B II) was used throughout the present study. Stage 0 signifies the preretinopathic stage (no ophthalmoscopically visible retinopathy) throughout the present study.

とL/Dの両者とも正常範囲内にあるもの)に区分し、これらの4型に属する眼数を網膜症病期別に図5に示した。L/D異常型および混合異常型は各1眼にとどまり、多くは7% NaHCO<sub>3</sub>応答異常型または正常型に分類された。7% NaHCO<sub>3</sub>応答異常型および正常型に属する症例の網膜症病期についてみると、図6Aの如く7% NaHCO<sub>3</sub>応答異常型では正常型に較べて網膜症病期が進行した症例の割合が高く、図6Bの如く正常型では網膜症を認めないかまたは網膜症病期が軽い症例の割合が高かった。また網膜症病期別の4型分類の百分率についてみると、図7の如く網膜症病期の進行につれて7% NaHCO<sub>3</sub>応答異常型の割合は増加し(0期40.5%, A I期44.4%, A II期64.2%, B I期90.0%), 正常型の割合は減少し(0期57.1%, A I期55.6%, A II期35.7%), B I期においては正常型は存在しなかった。

## II. 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答および律動様小波の検討

### 1. 平均値

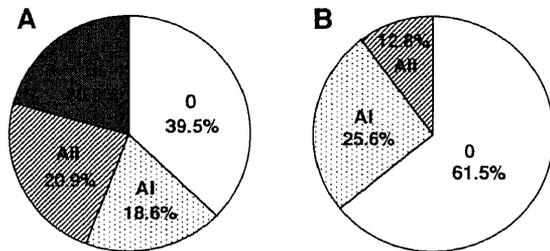


Fig. 6. Prevalence of diabetic retinopathy in patients divided on the basis of L/D and the 7% NaHCO<sub>3</sub> response findings. A, only 7% NaHCO<sub>3</sub> response was suppressed. B, both response were within normal. □, diabetics at stage 0; ▨, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▩, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ■, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage.

糖尿病患者227眼(0期116眼, A I期33眼, A II期55眼, B I期20眼, B II期3眼)での7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさは $15.2 \pm 7.0\%$ であった。また網膜症病期別の7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさを図8Aに示した。網膜症病期の進行につれて7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさは低下し, 0期, A I期, A II期, B I期およびB II期のすべての病期において正常者の7% NaHCO<sub>3</sub> 応答

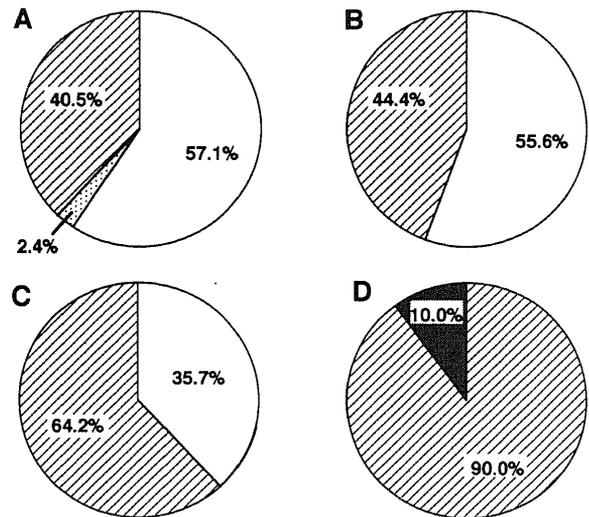


Fig. 7. Prevalence of L/D and the 7% NaHCO<sub>3</sub> response findings of four types at different stages of diabetic retinopathy. A, diabetics at stage 0 (42 eyes); B, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage (18 eyes); C, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage (14 eyes); D, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage (10 eyes). □, both L/D and 7% NaHCO<sub>3</sub> response were normal. ▨, only L/D was suppressed. ▩, only 7% NaHCO<sub>3</sub> response was suppressed. ■, Both L/D and 7% NaHCO<sub>3</sub> response were suppressed.

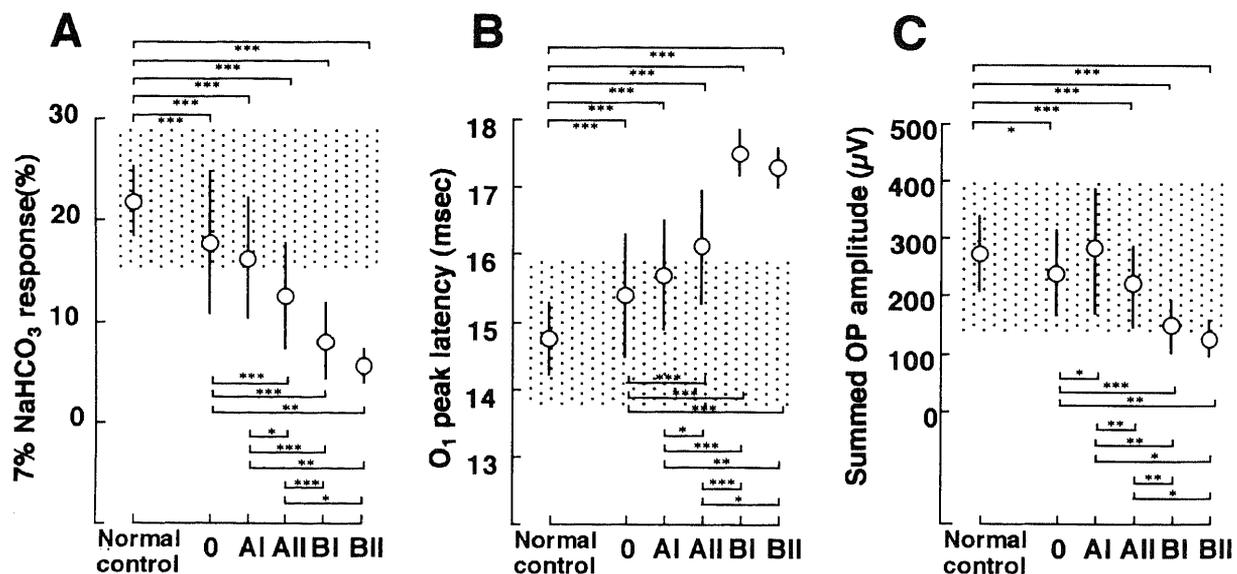


Fig. 8. Means and standard deviations of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response amplitude (A), the O<sub>1</sub> peak latency (B) and summed amplitude ( $\Sigma O$ ) of the oscillatory potential (OP) (C) at different stages of diabetic retinopathy. The open circle and the vertical bar indicate the mean and the standard deviation, respectively. Data in the normal control subjects were from the previous report by Y. Segawa<sup>10</sup>. The shaded area indicates the normal range (mean $\pm$ 2SD in normal subjects). The level of significance of difference is indicated by \* ( $p < 0.05$ ), \*\* ( $p < 0.01$ ) and \*\*\* ( $p < 0.001$ ).

答の大きさの平均値に比し有意に低下していた (すべて  $p < 0.001$ ). A II 期, B I 期および B II 期において 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさの平均値は正常下限を下まわった. B II 期の 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさの平均値は 0 期, A I 期および A II 期の 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさの平均値より有意に低下していた (それぞれ  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$  および  $p < 0.05$ ). B I 期の 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさの平均値は 0 期, A I 期および A II 期の 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさの平均値より有意に低下していた ( $p < 0.001$ ). A II 期の 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさの平均値は 0 期および A I 期の 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさの平均値より有意に低下していた (それぞれ  $p < 0.001$  および  $p < 0.05$ ).

糖尿病患者 227 眼での律動様小波  $O_1$  頂点潜時は  $15.8 \pm 1.0$  msec であった. また網膜症病期別の  $O_1$  頂点潜時を図 8 B に示した. 網膜症病期の進行につれて  $O_1$  頂点潜時は延長する傾向を示し, 0 期, A I 期, A II 期, B I 期および B II 期のすべての病期において正常者の  $O_1$  頂点潜時の平均値に比し有意に延長していた (すべて  $p < 0.001$ ). A II 期, B I 期および B II 期において  $O_1$  頂点潜時の平均値は正常上限を上まわり延長してい

た. B II 期の  $O_1$  頂点潜時の平均値は 0 期, A I 期および A II 期の  $O_1$  頂点潜時の平均値より有意に低下していた (それぞれ  $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$  および  $p < 0.05$ ). B I 期の  $O_1$  頂点潜時の平均値は 0 期, A I 期および A II 期の  $O_1$  頂点潜時の平均値より有意に延長していた ( $p < 0.001$ ). A II 期の  $O_1$  頂点潜時の平均値は 0 期および A I 期の  $O_1$  頂点潜時の平均値より有意に延長していた (それぞれ  $p < 0.001$  および  $p < 0.05$ ).

糖尿病患者 227 眼での律動様小波  $\Sigma O$  は  $235.9 \pm 83.2 \mu\text{V}$  であった. また網膜症病期別の  $\Sigma O$  を図 8 C に示した. 0 期, A II 期, B I 期および B II 期の病期において正常者の  $\Sigma O$  の平均値に比し有意に低下していた (それぞれ  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  および  $p < 0.001$ ). B II 期において  $\Sigma O$  の平均値は正常下限を下まわっていたが, 他の網膜症病期では  $\Sigma O$  の平均値は正常範囲内にとどまった. B II 期の  $\Sigma O$  の平均値は 0 期, A I 期および A II 期の  $\Sigma O$  の平均値より有意に低下していた (それぞれ  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$  および  $p < 0.05$ ). B I 期の  $\Sigma O$  の平均値は 0 期, A I 期および A II 期の  $\Sigma O$  の平均値より有意に低下していた (それぞれ  $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$  および  $p < 0.01$ ). A I 期

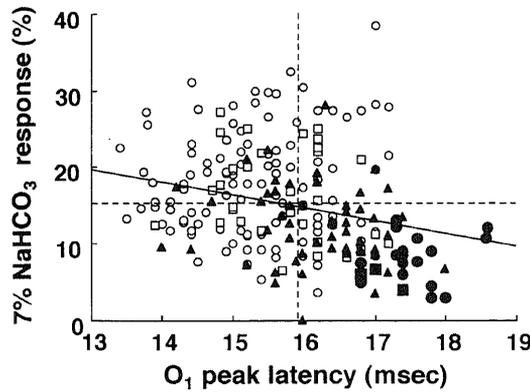


Fig. 9. Correlation between the 7%  $\text{NaHCO}_3$  response amplitude and the  $O_1$  peak latency in diabetic retinopathy. The broken vertical and horizontal lines indicate the upper limit of the  $O_1$  peak latency and the lower limit of the 7%  $\text{NaHCO}_3$  response amplitude in normal control subjects, respectively. The regression line is expressed by an equation  $Y = -1.40X + 37.6$  ( $r = 0.205$ ,  $p < 0.01$ ), where X and Y represent the  $O_1$  peak latency and the 7%  $\text{NaHCO}_3$  response amplitude, respectively. ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage; ■, diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage.

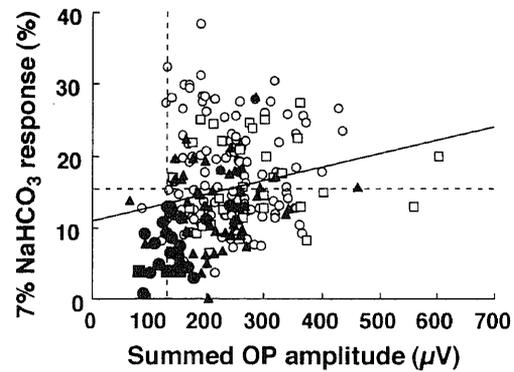


Fig. 10. Correlation between the 7%  $\text{NaHCO}_3$  response amplitude and summed amplitude ( $\Sigma O$ ) of the oscillatory potential (OP) in diabetic retinopathy. The broken vertical and horizontal lines indicate the lower limit of  $\Sigma O$  and the 7%  $\text{NaHCO}_3$  response amplitude in normal control subjects, respectively. The regression line is expressed by an equation  $Y = 0.0185X + 10.9$  ( $r = 0.219$ ,  $p < 0.01$ ), where X and Y represent  $\Sigma O$  and the 7%  $\text{NaHCO}_3$  response amplitude, respectively. ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage; ■, diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage.

Table 2. Prevalence of abnormality of the 7%  $\text{NaHCO}_3$  response and the oscillatory potential by stage of diabetic retinopathy

Stage	Number of eyes tested	7% $\text{NaHCO}_3$ response		Oscillatory potential			
		Eyes affected	Percentage of abnormality	$O_1$ peak latency		Amplitude	
				Eyes affected	Percentage of abnormality	Eyes affected	Percentage of abnormality
0	116	52	44.8	37	31.8	8	6.9
A I	33	17	51.5	16	48.5	1	3.0
A II	55	39	70.9	34	61.8	5	9.1
B I	20	20	100.0	20	100.0	10	50.0
B II	3	3	100.0	3	100.0	2	66.7

の  $\Sigma O$  の平均値は 0 期および A II 期の  $\Sigma O$  の平均値より有意に増加していた (それぞれ  $p < 0.05$  および  $p < 0.01$ ).

2. 異常検出率 (表 2)

7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の異常検出率は 227 眼中 131 眼 (57.7%),  $O_1$  頂点潜時の異常検出率 (正常上限以上に延長した割合) は 227 眼中 110 眼 (48.5%) であったのに対し,  $\Sigma O$  の異常検出率 (正常下限未満に低下した割合) は 227 眼中 26 眼 (11.5%) にとどまった. 網膜症病期の進行につれて 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は高頻度に異常を呈し, B I 期および B II 期では全例で異常を呈した. 網膜症病期の進行につれて  $O_1$  頂点潜時は高頻度に異常を呈し, B I 期および B II 期では全例で異常を呈した. いずれの網膜症病期においても 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答および  $O_1$  頂点潜時の異常検出率は  $\Sigma O$  の異常検出率を上まわった. 0 期, A I 期および A II 期では 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の異常検出率が  $O_1$  頂点潜時の異常検出率を上まわった.

3. 相関

7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさと  $O_1$  頂点潜時は有意な ( $p < 0.01$ )

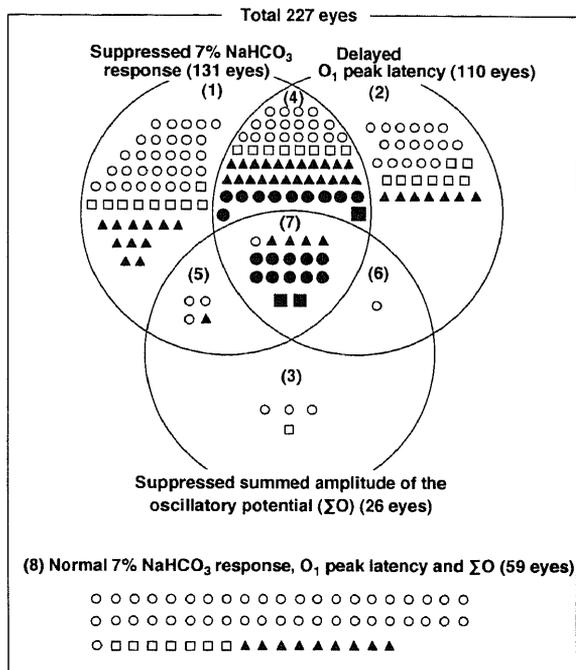


Fig. 11. Prevalence of diabetic retinopathy in diabetic patients divided into eight groups on the basis of the 7%  $\text{NaHCO}_3$  response and the oscillatory potential findings. ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage; ■, diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage. The 7%  $\text{NaHCO}_3$  response and the oscillatory potential findings in these eight groups were: (1) suppressed 7%  $\text{NaHCO}_3$  response, normal  $O_1$  peak latency and normal  $\Sigma O$ , (2) normal 7%  $\text{NaHCO}_3$ , delayed  $O_1$  peak latency and normal  $\Sigma O$ , (3) normal 7%  $\text{NaHCO}_3$ , normal  $O_1$  peak latency and suppressed  $\Sigma O$ , (4) suppressed 7%  $\text{NaHCO}_3$  response, delayed  $O_1$  peak latency and normal  $\Sigma O$ , (5) suppressed 7%  $\text{NaHCO}_3$  response, normal  $O_1$  peak latency and suppressed  $\Sigma O$ , (6) normal 7%  $\text{NaHCO}_3$  response, delayed  $O_1$  peak latency and suppressed  $\Sigma O$ , (7) suppressed 7%  $\text{NaHCO}_3$  response, delayed  $O_1$  peak latency and suppressed  $\Sigma O$ , (8) normal 7%  $\text{NaHCO}_3$  response, normal  $O_1$  peak latency and normal  $\Sigma O$ .

負の相関を示した (図 9). 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさと  $\Sigma O$  は有意な ( $p < 0.01$ ) 正の相関を示した (図 10). 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさ,  $O_1$  頂点潜時および  $\Sigma O$  の正常範囲をそれぞれ  $\bar{x} - 2SD$  以上,  $\bar{x} + 2SD$  以内および  $\bar{x} - 2SD$  以上とし, 各症例を (1) 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答異常型 (7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は  $\bar{x} - 2SD$  未満に低下しているが  $O_1$  頂点潜時および  $\Sigma O$  は正常範囲内にあるもの), (2)  $O_1$  頂点潜時異常型 ( $O_1$  頂点潜時は  $\bar{x} + 2SD$  より延長しているが 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答および  $\Sigma O$  は正常範囲内にあるもの), (3)  $\Sigma O$  異常型 ( $\Sigma O$  は  $\bar{x} - 2SD$  未満に低下しているが 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答および  $O_1$  頂点潜時は正常範囲内にあるもの), (4) 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答・ $O_1$  頂点潜時異常型 (7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は  $\bar{x} - 2SD$  未満に低下し  $O_1$  頂点潜時は  $\bar{x} + 2SD$  より延長しているが  $\Sigma O$  は正常範囲内にあるもの), (5) 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答・ $\Sigma O$  異常型 (7%  $\text{NaHCO}_3$  応答および  $\Sigma O$  は  $\bar{x} - 2SD$  未満に低下しているが  $O_1$  頂点潜時は正常範囲内にあるもの), (6)  $O_1$  頂点潜時・ $\Sigma O$  異常型 ( $O_1$  頂点潜時は  $\bar{x} + 2SD$  より延長し  $\Sigma O$  は  $\bar{x} - 2SD$  未満に低下しているが 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は正常範囲内にあるもの), (7) 混合異常型 (7%  $\text{NaHCO}_3$  応答および  $\Sigma O$  は  $\bar{x} - 2SD$  未満に低下し  $O_1$  頂点潜時は  $\bar{x} + 2SD$  より延長しているもの), (8) 正常型 (7%  $\text{NaHCO}_3$  応答,  $O_1$  頂点潜時および  $\Sigma O$  がすべて正常範囲内にあるもの) に区分し, これらの 8 型に属する眼数を網膜症病期別に図 11 に示した. 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答,  $O_1$  頂点潜時および  $\Sigma O$  の 3 検査項目のうちの 1 項目のみが異常値を示した 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答異常型,  $O_1$  頂点潜時異常型および  $\Sigma O$  異常型に属する症例 (86 眼) はすべて A II 期以下の網膜症をもつ症例で占められ, 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答異常型に属する症例が最も多

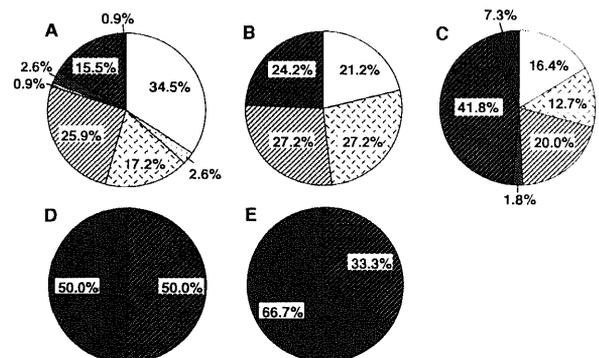


Fig. 12. Prevalence of the 7%  $\text{NaHCO}_3$  response and the oscillatory potential findings of eight types at different stages of diabetic retinopathy. A, diabetics at stage 0 (116 eyes); B, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage (33 eyes); C, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage (55 eyes); D, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage (20 eyes); E, diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage (3 eyes). □, normal 7%  $\text{NaHCO}_3$  response, normal  $O_1$  peak latency and normal  $\Sigma O$ ; ▤, normal 7%  $\text{NaHCO}_3$ , normal  $O_1$  peak latency and suppressed  $\Sigma O$ ; ▥, normal 7%  $\text{NaHCO}_3$ , delayed  $O_1$  peak latency and normal  $\Sigma O$ ; ▧, suppressed 7%  $\text{NaHCO}_3$  response, normal  $O_1$  peak latency and normal  $\Sigma O$ ; ▨, normal 7%  $\text{NaHCO}_3$  response, delayed  $O_1$  peak latency and suppressed  $\Sigma O$ ; ▩, suppressed 7%  $\text{NaHCO}_3$  response, normal  $O_1$  peak latency and suppressed  $\Sigma O$ ; ▪, suppressed 7%  $\text{NaHCO}_3$  response, delayed  $O_1$  peak latency and normal  $\Sigma O$ ; ▫, suppressed 7%  $\text{NaHCO}_3$  response, delayed  $O_1$  peak latency and suppressed  $\Sigma O$ .

く(50眼), ΣO異常型に属する症例は4眼にとどまった. 上記の3検査項目のうちの2項目が異常値を示した7% NaHCO<sub>3</sub> 応答・O<sub>1</sub>頂点潜時異常型, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答・ΣO異常型およびO<sub>1</sub>頂点潜時・ΣO異常型の3群(65眼)の中では7% NaHCO<sub>3</sub> 応答・O<sub>1</sub>頂点潜時異常型に属する症例が9割以上(60眼)を占め, これらの60眼における網膜症病期の分布に一定の偏りはみられなかった. 正常型に属する59眼はすべて0期またはAⅡ期までの網膜症を有するのに対し, 混合異常型に属する17眼中16眼(94.1%)はAⅡ期またはこれより重篤な網膜症を呈した. 図12に網膜症病期別に上記の8型が占める割合を百分率で示した. 網膜症病期が進行するほど正常型の割合が減少し(0期34.5%, AⅠ期21.2%, AⅡ期16.4%, BⅠ期0%, BⅡ期0%), BⅠ期以上の網膜症をもつ症例(23眼)では全例が混合異常型または7% NaHCO<sub>3</sub> 応答・O<sub>1</sub>頂点潜時異常型のいずれかに分類された.

Ⅲ. 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答, 高浸透圧応答, ダイアモックス応答および律動様小波の検討

1. 平均値

糖尿病患者66眼(0期15眼, AⅠ期3眼, AⅡ期30眼, BⅠ期15眼, BⅡ期3眼)での7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさは11.0±5.1%であった. また網膜症病期別の7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の

大きさを図13Aに示した. 網膜症病期の進行につれて7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの平均値は低下し, 0期, AⅠ期, AⅡ期, BⅠ期およびBⅡ期のすべての病期において正常者の7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさに対し有意に低下していた(すべてp<0.001). BⅡ期の7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの平均値は0期の7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの平均値より有意に低下していた(p<0.05). BⅠ期の7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの平均値は0期の7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの平均値より有意に低下していた(p<0.01).

糖尿病患者66眼での高浸透圧応答の大きさは24.6±7.7%であった. また網膜症病期別の高浸透圧応答の大きさを図13Bに示した. 網膜症病期の進行につれて高浸透圧応答の大きさの平均値は低下し, 0期, AⅡ期, BⅠ期およびBⅡ期の病期において正常者の高浸透圧応答の大きさに対し有意に低下していた(それぞれp<0.05, p<0.001, p<0.001およびp<0.001). BⅠ期およびBⅡ期において高浸透圧応答の大きさの平均値は正常下限を下まわった. BⅡ期の高浸透圧応答の大きさの平均値は0期, AⅠ期およびAⅡ期の高浸透圧応答の大きさの平均値より有意に低下していた(それぞれp<0.001, p<0.05およびp<0.05). BⅠ期の高浸透圧応答の大きさの平均値は0期, AⅠ期およびAⅡ期の高浸透圧応答の大きさの平均値より有意に

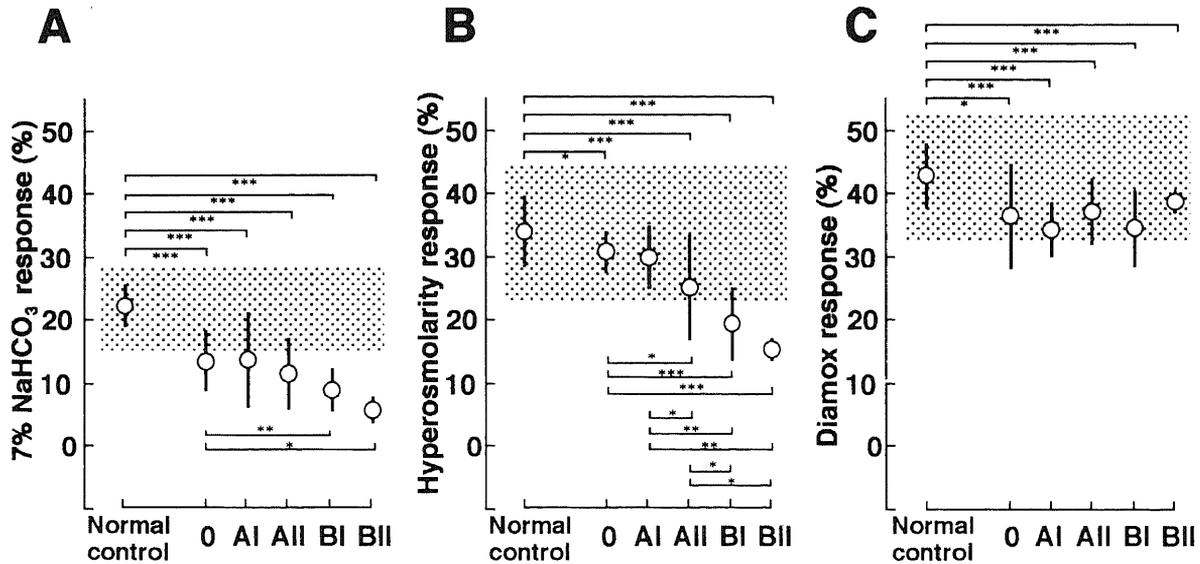


Fig. 13. Means and standard deviations of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response (A), the hyperosmolarity response (B) and the Diamox response (C) at different stages of diabetic retinopathy. The open circle and the vertical bar indicate the mean and the standard deviation, respectively. Data in the normal control subjects were from the previous reports by S. Madachi<sup>14,26)</sup> and Y. Segawa<sup>16)</sup>. The shaded area indicates the normal range (mean±2SD in normal subjects). The level of significance of difference is indicated by \* (p<0.05), \*\* (p<0.01) and \*\*\* (p<0.001).

Table 3. Prevalence of abnormality of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response, the hyperosmolarity response, the Diamox response and the oscillatory potential by stage of diabetic retinopathy

Stage	Number of eyes tested	7% NaHCO <sub>3</sub> response		Hyperosmolarity response		Diamox response		Oscillatory potential			
		Eyes affected	Percentage of abnormality	Eyes affected	Percentage of abnormality	Eyes affected	Percentage of abnormality	O <sub>1</sub> peak latency		Amplitude	
								Eyes affected	Percentage of abnormality	Eyes affected	Percentage of abnormality
0	15	10	66.7	0	0	4	26.7	8	53.3	0	0
AⅠ	3	2	66.7	0	0	1	33.3	3	100.0	1	33.3
AⅡ	30	24	80.0	11	36.7	4	13.3	26	86.7	10	33.3
BⅠ	15	15	100.0	11	73.3	4	26.7	15	100.0	7	46.7
BⅡ	3	3	100.0	3	100.0	0	0	3	100.0	2	66.7

低下していた ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$  および  $p < 0.05$ )。A II 期の高浸透圧応答の大きさの平均値は 0 期および A I 期の高浸透圧応答の大きさの平均値より有意に低下していた ( $p < 0.05$ )。

糖尿病患者 66 眼でのダイアモックス応答の大きさは  $36.3 \pm 5.3\%$  であった。また網膜症病期別のダイアモックス応答の大きさを図 13C に示した。0 期, A I 期, A II 期, B I 期および B II 期のすべての病期において正常者のダイアモックス応答の大きさに対し有意に低下していた (それぞれ  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  および  $p < 0.001$ )。しかし網膜症病期別のダイアモックス応答の大きさの平均値間に有意差はなく, 網膜症病期とダイアモックス応答の大きさの平均値との間に一定の傾向はみられなかった。

律動様小波における網膜症病期別の  $O_1$  頂点潜時はそれぞれ, 0 期  $15.8 \pm 0.5$  msec, A I 期  $16.5 \pm 0.6$  msec, A II 期  $16.6 \pm 0.8$  msec, B I 期  $16.9 \pm 0.4$  msec, B II 期  $17.3 \pm 0.3$  msec であり, 網膜症病期の進行につれて  $O_1$  頂点潜時は延長した。また A I 期, A II 期, B I 期および B II 期において  $O_1$  頂点潜時の平均値は正常上限を上まわり延長していた。

網膜症病期別の  $\Sigma O$  はそれぞれ, 0 期  $213.1 \pm 55.7 \mu V$ , A I 期  $160.7 \pm 26.8 \mu V$ , A II 期  $184.9 \pm 51.1 \mu V$ , B I 期  $155.4 \pm 33.5 \mu V$ , B II 期  $121.1 \pm 37.2 \mu V$  であった。B II 期において  $\Sigma O$  の平均値は正常下限を下まわっていたが, 他の網膜症病期では  $\Sigma O$  の平均値は正常範囲内にとどまった。

## 2. 異常検出率 (表 3)

糖尿病患者において 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の異常検出率は 66 眼中 54 眼 (81.8%), 高浸透圧応答の異常検出率 (正常下限未満に低下した割合) は 66 眼中 25 眼 (37.9%) であったのに対し, ダイアモックス応答の異常検出率 (正常下限未満に低下した割合) は 66 眼中 13 眼 (19.7%) にとどまった。7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は 0 期からすでに高頻度に異常を呈し, B I 期および B II 期の全例で異常

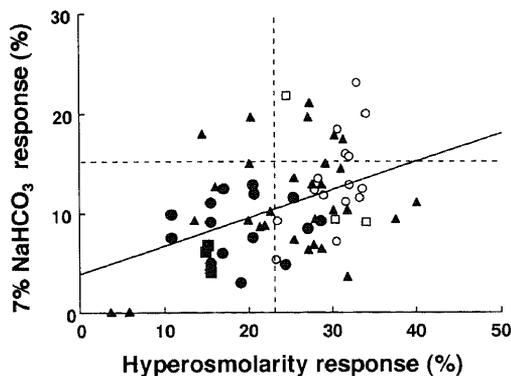


Fig. 14. Correlation between the 7%  $\text{NaHCO}_3$  response amplitude and the hyperosmolarity response amplitude in diabetic retinopathy. The broken vertical and horizontal lines indicate the lower limit of the hyperosmolarity response amplitude and the 7%  $\text{NaHCO}_3$  response amplitude in normal control subjects, respectively. The regression line is expressed by an equation  $Y = 0.28X + 4.18$  ( $r = 0.418$ ,  $p < 0.01$ ), where  $X$  and  $Y$  represent the hyperosmolarity response amplitude and the 7%  $\text{NaHCO}_3$  response amplitude, respectively.  $\circ$ , diabetics at stage 0;  $\square$ , diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage;  $\blacktriangle$ , diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage;  $\bullet$ , diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage;  $\blacksquare$ , diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage.

を呈した。高浸透圧応答は 0 期および A I 期の 18 眼全例で正常範囲にあったが, 網膜症病期の進行につれてその異常検出率は高まり, B II 期では全眼で異常を呈した。ダイアモックス応答の異常検出率と網膜症病期との間に一定の傾向はみられなかった。すべての病期において 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は 3 応答の中で最も高い異常検出率を示した。

## 3. 相関

1) 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答

7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさと高浸透圧応答の大きさは有意な ( $p < 0.01$ ) 正の相関を示した (図 14) が, 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさとダイアモックス応答の大きさの間および高浸透圧応答の大きさとダイアモックス応答の大きさの間には有意な相関はなかった (図 15, 図 16)。7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさ, 高浸透圧応答の大きさおよびダイアモックス応答の大きさの正常範囲を  $\bar{x} - 2SD$  以上とし, 各症例を (1) 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答異常型 (7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は  $\bar{x} - 2SD$  未満に低下しているが高浸透圧応答およびダイアモックス応答は正常範囲内にあるもの), (2) 高浸透圧応答異常型 (高浸透圧応答は  $\bar{x} - 2SD$  未満に低下しているが 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答およびダイアモックス応答は正常範囲内にあるもの), (3) ダイアモックス応答異常型 (ダイアモックス応答は  $\bar{x} - 2SD$  未満に低下しているが 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答および高浸透圧応答は正常範囲内にあるもの), (4) 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答・高浸透圧応答異常型 (7%  $\text{NaHCO}_3$  応答および高浸透圧応答は  $\bar{x} - 2SD$  未満に低下しているがダイアモックス応答は正常範囲内にあるもの), (5) 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答・ダイアモックス応答異常型 (7%  $\text{NaHCO}_3$  応答およびダイアモックス応答は  $\bar{x} - 2SD$  未満に低下しているが高浸透圧応答は正常範囲内にあるもの), (6) 高浸透圧応答・ダイアモックス応答異常型 (高浸透圧応答およびダイアモックス応答は  $\bar{x} - 2SD$  未満に低下しているが 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は正常範囲内にあるもの), (7) 混合異常型 (7%  $\text{NaHCO}_3$  応答, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答がすべて  $\bar{x} - 2SD$  未満に低下しているもの), (8) 正常型 (7%  $\text{NaHCO}_3$  応答, 高浸透圧

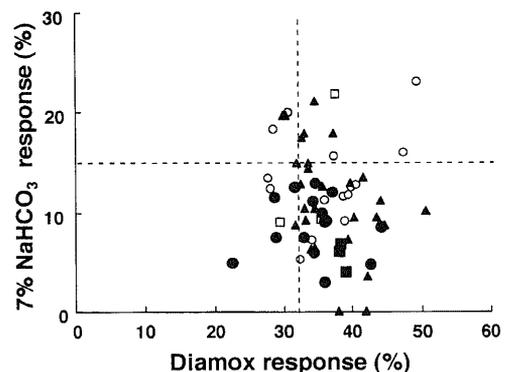


Fig. 15. Correlation between the 7%  $\text{NaHCO}_3$  response amplitude and the Diamox response amplitude in diabetic retinopathy. The broken vertical and horizontal lines indicate the lower limit of the Diamox response amplitude and the 7%  $\text{NaHCO}_3$  response amplitude in normal control subjects, respectively.  $\circ$ , diabetics at stage 0;  $\square$ , diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage;  $\blacktriangle$ , diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage;  $\bullet$ , diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage;  $\blacksquare$ , diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage.

応答およびダイアモックス応答がすべて正常範囲内にあるものに区分し、これらの8型に属する眼数を網膜症病期別に図17に示した。7% NaHCO<sub>3</sub>応答、高浸透圧応答およびダイアモックス応答の3つの検査項目のうち1項目のみが異常値を示した7% NaHCO<sub>3</sub>応答異常型、高浸透圧応答異常型およびダイアモックス応答異常型に属する症例(30眼)では、7% NaHCO<sub>3</sub>応答異常型に属する割合が26眼(86.7%)と高く、その網膜症病期は0期からB I期まで分布していた。上記の3検査項目のうち、2項目が異常値を示した7% NaHCO<sub>3</sub>応答・高浸透圧応答異常型、7% NaHCO<sub>3</sub>応答・ダイアモックス応答異常型、高浸透圧応答・ダイアモックス応答異常型の3群(25眼)の中では、7% NaHCO<sub>3</sub>応答・高浸透圧応答異常型に属する割合が19眼(76.0%)と高く、その網膜症病期はすべてA II期以上であり、またB II期を呈する3眼すべてがこの群に含まれた。異常を呈する割合の小さいダイアモックス応答を除外してみると、7% NaHCO<sub>3</sub>応答が異常を呈する症例は0期からB II期の多岐にわたるが、高浸透圧応答が異常を呈する症例はすべてA II期またはこれ以上の重篤な網膜症をもつ症例に限られ、これらの高浸透圧応答が異常を呈した25眼のうち23眼(92.0%)は同時に7% NaHCO<sub>3</sub>応答が異常を呈した。図18に網膜症病期別に上記の8型が占める割合を百分率で示した。上記の3検査項目すべてが正常範囲内であった症例はすべてA II期以下の網膜症をもつ症例に限られた。7% NaHCO<sub>3</sub>応答のみが異常値を示した7% NaHCO<sub>3</sub>応答異常型の割合は、網膜症病期が進行するにつれ低下する傾向にあった。7% NaHCO<sub>3</sub>応答・高浸透圧応答異常型はA II期以上の網膜症をもつ症例に限られ、その割合は網膜症病期が進行するにつれ増加した。

2) 三種の薬物誘発応答および律動様小波

7% NaHCO<sub>3</sub>応答の大きさと O<sub>1</sub>頂点潜時は有意な (p<0.01) 負の相関を示した(図19)。7% NaHCO<sub>3</sub>応答の大きさと ΣO は有意な (p<0.05) 正の相関を示した(図20)。高浸透圧応答の大きさと O<sub>1</sub>頂点潜時は有意な (p<0.01) 負の相関を示した(図21)。高浸透圧応答の大きさと ΣO は有意な (p<0.01) 正の相関

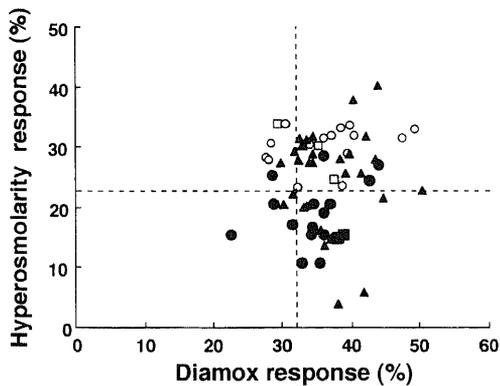


Fig. 16. Correlation between the hyperosmolarity response amplitude and the Diamox response amplitude in diabetic retinopathy. The broken vertical and horizontal lines indicate the lower limit of the Diamox response amplitude and the hyperosmolarity response amplitude in normal control subjects, respectively. ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage; ■, diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage.

を示した(図22)。すなわち7% NaHCO<sub>3</sub>応答および高浸透圧応答では、その応答は減弱している症例ほど O<sub>1</sub>頂点潜時が延長し ΣO が低下する傾向にあった。しかしダイアモックス応答と O<sub>1</sub>頂点潜時との間(図23)およびダイアモックス応答と ΣO との間(図24)に相関関係はみられなかった。

IV. 7% NaHCO<sub>3</sub>応答、高浸透圧応答、ダイアモックス応答、律動様小波および一般臨床検査値(表4)の検討

1. 平均値

FBS, HbA<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>, VLDL および apo C-II の全症例(66眼)における平均値は正常上限を上まわり上昇していた。0期, A I期, A II期, B I期およびB II期のいずれにおいても FBS および HbA<sub>1c</sub>の平均値は正常上限を上まわり上昇していた。A I期, A II期, B I期およびB II期のいずれにおいても HbA<sub>1c</sub>の平均値は正常上限を上まわり上昇していた。A I期における TC の平均値は正常上限を上まわり上昇していた。0期, A I期およびB I期における FC の平均値は正常上限を上まわり上昇していた。A I期およびB I期における TG の平均

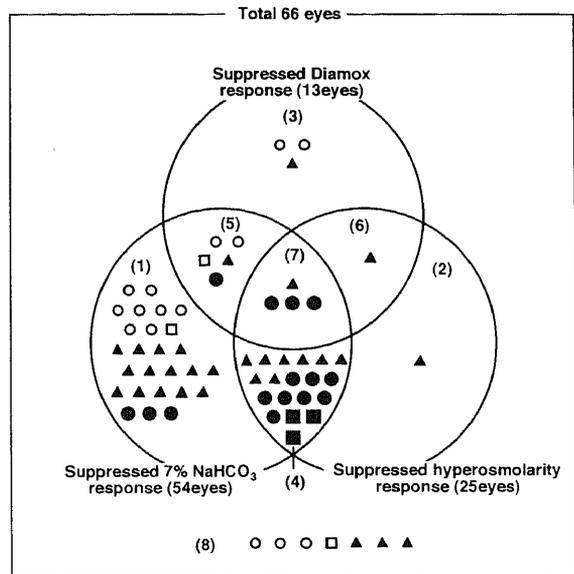


Fig. 17. Prevalence of diabetic retinopathy in diabetic patients divided into eight groups on the basis of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response, the hyperosmolarity response and the Diamox response findings. ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage; ■, diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage. The three EOG response findings in these eight groups were: (1) suppressed 7% NaHCO<sub>3</sub> response, normal hyperosmolarity response and normal Diamox response, (2) normal 7% NaHCO<sub>3</sub> response, suppressed hyperosmolarity response and normal Diamox response, (3) normal 7% NaHCO<sub>3</sub> response, normal hyperosmolarity response and suppressed Diamox response, (4) suppressed 7% NaHCO<sub>3</sub> response, suppressed hyperosmolarity response and normal Diamox response, (5) suppressed 7% NaHCO<sub>3</sub> response, normal hyperosmolarity response and suppressed Diamox response, (6) normal 7% NaHCO<sub>3</sub> response, suppressed hyperosmolarity response and suppressed Diamox response, (7) suppressed 7% NaHCO<sub>3</sub> response, suppressed hyperosmolarity response and suppressed Diamox response, (8) normal 7% NaHCO<sub>3</sub> response, normal hyperosmolarity response and normal Diamox response.

値は正常上限を上まわり上昇していた。A I期, A II期, B I期およびB II期における VLDL の平均値は正常上限を上まわり上昇していた。A I期における LDL の平均値は正常上限を上まわり上昇していた。A I期における apo B の平均値は正常上限を上まわり上昇していた。0期, A I期およびB I期における apo C-II の平均値は正常上限を上まわり上昇していた。A I期およびB I期における apo C-III の平均値は正常上限を上まわり上昇していた。A I期におけるプラスミノゲンの平均値は正常下限を下まわり低下していた。

全症例66眼を, A I期からB II期までの網膜症を呈する症例(51眼)と網膜症を呈しない症例(15眼)に分類し, それぞれの平均値を比較した。TC の平均値は網膜症を呈する症例(191mg/dl)では網膜症を呈しない症例(216mg/dl)に比し有意に低値であった ( $p < 0.05$ )。VLDL の平均値は網膜症を呈する症例(151mg/dl)では正常上限を上まわり上昇し, 網膜症を呈しない症例(94mg/dl)に比し有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。HDL の平均値は網膜症を呈しない症例(58mg/dl)では網膜症を呈する症例(45mg/dl)に比し有意に高値を示した ( $p < 0.01$ )。apo A-I の平均値は網膜症を呈しない症例(137mg/dl)では網膜症を呈する症例(120mg/dl)に比し有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。apo E の平均値は網膜症を呈しない症例(4.9mg/dl)では網膜症を呈する症例(4.0mg/dl)に比し有意に高値を示した ( $p < 0.01$ )。FDP の平均値は網膜症を呈する症例(3.2 $\mu$ g/ml)では網膜症を呈しない症例(2.1 $\mu$ g/ml)に比し有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。

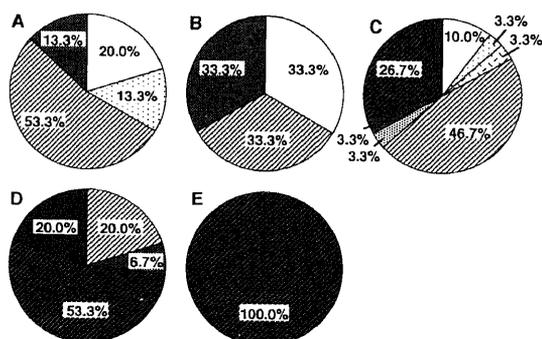


Fig. 18. Prevalence of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response, the hyperosmolarity response and the Diamox response findings of eight types at different stages of diabetic retinopathy. A, diabetics at stage 0 (15 eyes); B, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage (3 eyes); C, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage (30 eyes); D, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage (15 eyes); E, diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage (3 eyes). □, normal 7% NaHCO<sub>3</sub> response, normal hyperosmolarity response and normal Diamox response; ▤, normal 7% NaHCO<sub>3</sub> response, normal hyperosmolarity response and suppressed Diamox response; ▥, normal 7% NaHCO<sub>3</sub> response, suppressed hyperosmolarity response and normal Diamox response; ▧, suppressed 7% NaHCO<sub>3</sub> response, normal hyperosmolarity response and normal Diamox response; ▨, suppressed 7% NaHCO<sub>3</sub> response, normal hyperosmolarity response and suppressed Diamox response; ▩, suppressed 7% NaHCO<sub>3</sub> response, suppressed hyperosmolarity response and suppressed Diamox response; ▪, suppressed 7% NaHCO<sub>3</sub> response, suppressed hyperosmolarity response and normal Diamox response; ▫, suppressed 7% NaHCO<sub>3</sub> response, suppressed hyperosmolarity response and suppressed Diamox response.

た ( $p < 0.05$ ).

全症例66眼を, 0期(網膜症を呈しない症例15眼), A期(A I期およびA II期の比較的軽度の網膜症を呈する症例33眼)およびB期(B I期およびB II期の比較的重度の網膜症を呈する症例18眼)の3群に分類し, それぞれの平均値を比較した。HbA<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>, BUN, TG, VLDL, PT および FDP の平均値は網膜症が重篤になるほど高値をとり, VLDL の平均値はB期ではA期および0期に比し有意 ( $p < 0.01$ ) に高く, FDP の平均値はB期ではA期および0期に対し有意に(それぞれ  $p < 0.05$  およ

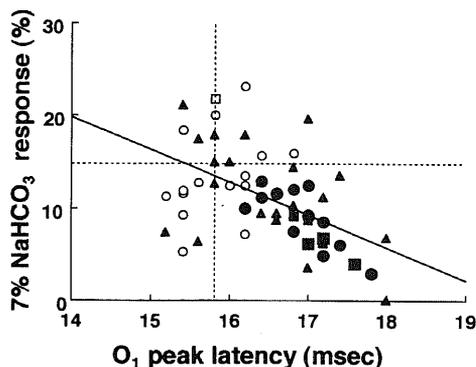


Fig. 19. Correlation between the 7% NaHCO<sub>3</sub> response amplitude and the O<sub>1</sub> peak latency in diabetic retinopathy. The broken vertical and horizontal lines indicate the upper limit of the O<sub>1</sub> peak latency and the lower limit of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response amplitude in normal control subjects, respectively. The regression line is expressed by an equation  $Y = -3.56X + 69.7$  ( $r = 0.509$ ,  $p < 0.01$ ), where X and Y represent the O<sub>1</sub> peak latency and the 7% NaHCO<sub>3</sub> response amplitude, respectively. ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage; ■, diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage.

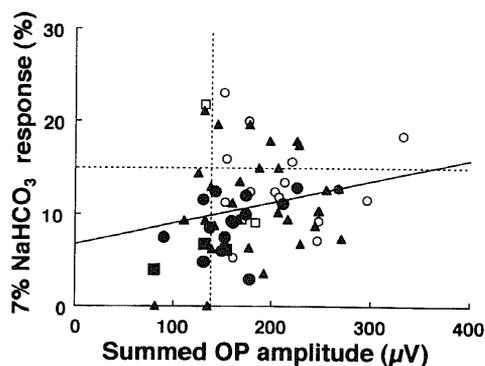


Fig. 20. Correlation between the 7% NaHCO<sub>3</sub> response amplitude and the summed amplitude ( $\Sigma$ O) of the oscillatory potential (OP) in diabetic retinopathy. The broken vertical and horizontal lines indicate the lower limit of  $\Sigma$ O and the 7% NaHCO<sub>3</sub> response amplitude in normal control subjects, respectively. The regression line is expressed by an equation  $Y = 0.0226X + 6.90$  ( $r = 0.246$ ,  $p < 0.05$ ), where X and Y represent the  $\Sigma$ O and the 7% NaHCO<sub>3</sub> response amplitude, respectively. ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage; ■, diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage.

び  $p < 0.01$  高かった。HbA<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>, BUN, TG および PT の平均値において3群間に有意差はなかった。NEFA, カイロミクロン, HDL, apo A-I, apo A-II および AT III の平均値は網膜症が重篤になるほど低値をとり, NEFA の平均値はB期ではA期および0期に比し有意に (それぞれ  $p < 0.05$  および  $p < 0.01$ ) 低く, HDL の平均値はB期およびA期では0期に比し有意に (それぞれ  $p < 0.05$  および  $p < 0.01$ ) 低く, apo A-I の

平均値はB期ではA期および0期に比し有意に (それぞれ  $p < 0.05$  および  $p < 0.01$ ) 低く, apo A-II の平均値はB期ではA期に比し有意 ( $p < 0.01$ ) に低かったが, カイロミクロンおよび AT III の平均値において3群間に有意差はなかった。

2. 異常率

正常範囲を逸脱した症例の割合は, FBS の 97.0% (うち 93.9% は正常上限より高値), 次いで HbA<sub>1c</sub> の 66.7% (全例正常上限より高値), VLDL の 57.6% (うち 54.5% は正常上限より高値), FC の 42.4% (全例正常上限より高値), apo C-II の 42.4% (全例正常上限より高値), HbA<sub>1c</sub> の 39.4% (全例正常上限より高値), apo C-III の 31.8% (うち 28.8% は正常上限より高値), HDL の 30.3% (うち 27.3% は正常下限より低値), LDL の 27.3% (うち 24.2% は正常上限より高値), TC の 21.2% (全例正常上限より高値), PT の 21.2% (全例正常下限より低値), apo

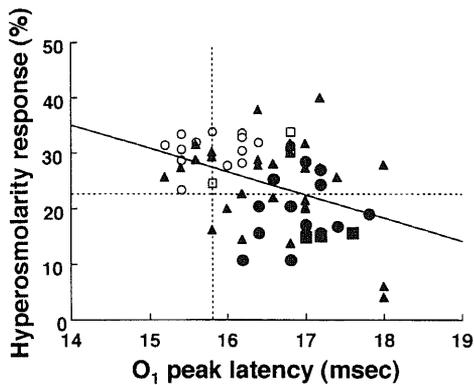


Fig. 21. Correlation between the hyperosmolarity response amplitude and the O<sub>1</sub> peak latency in diabetic retinopathy. The broken vertical and horizontal lines indicate the upper limit of the O<sub>1</sub> peak latency and the lower limit of the hyperosmolarity response amplitude in normal control subjects, respectively. The regression line is expressed by an equation  $Y = -4.21X + 94.1$  ( $r = 0.397$ ,  $p < 0.01$ ), where X and Y represent the O<sub>1</sub> peak latency and the hyperosmolarity response amplitude, respectively. ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage; ■, diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage.

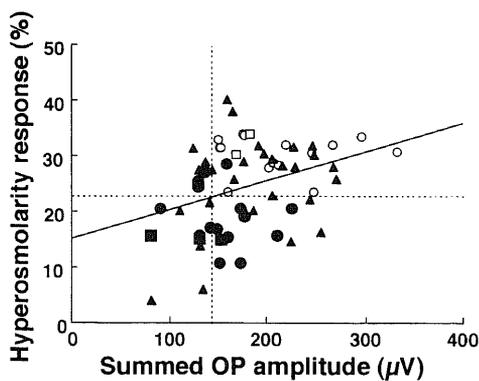


Fig. 22. Correlation between the hyperosmolarity response amplitude and the summed amplitude ( $\Sigma O$ ) of the oscillatory potential (OP) in diabetic retinopathy. The broken vertical and horizontal lines indicate the lower limit of  $\Sigma O$  and the hyperosmolarity response amplitude in normal control subjects, respectively. The regression line is expressed by an equation  $Y = 0.0514X + 15.3$  ( $r = 0.351$ ,  $p < 0.01$ ), where X and Y represent the  $\Sigma O$  and the hyperosmolarity response amplitude, respectively. ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage; ■, diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage.

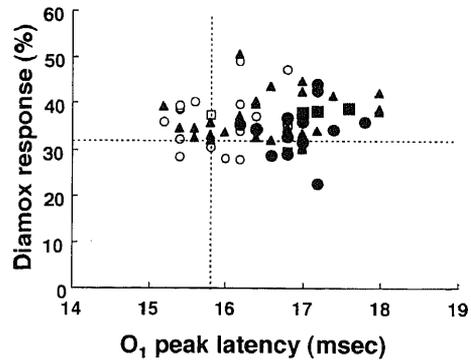


Fig. 23. Correlation between the Diamox response amplitude and the O<sub>1</sub> peak latency in diabetic retinopathy. The broken vertical and horizontal lines indicate the upper limit of the O<sub>1</sub> peak latency and the lower limit of the Diamox response amplitude in normal control subjects, respectively. ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage; ■, diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage.

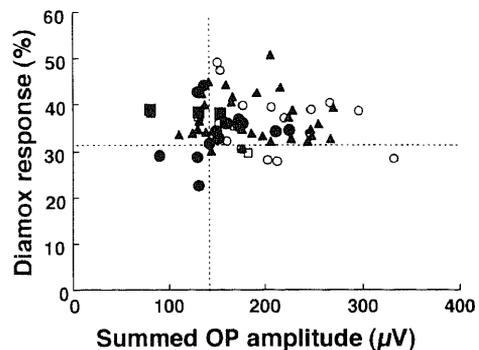


Fig. 24. Correlation between the Diamox response amplitude and the summed amplitude ( $\Sigma O$ ) of the oscillatory potential (OP) in diabetic retinopathy. The broken vertical and horizontal lines indicate the lower limit of  $\Sigma O$  and the Diamox response amplitude in normal control subjects, respectively. ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage; ■, diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage.

Table 4. Laboratory data in patients with diabetes mellitus

Test	Normal value	Retinopathy stage (number of eyes)																													
		0 (15 eyes)			AI (3 eyes)			AII (30 eyes)			B I (15 eyes)			B II (3 eyes)			all (66 eyes)														
		M	SD	U	M	SD	U	M	SD	U	M	SD	U	M	SD	U	M	SD	U												
FBS	61~111 mg/dl	192	80	0	15	100.0	147	11	0	3	100.0	148	43	2	26	93.3	177	44	0	15	100.0	217	43	0	3	100.0	168	56	2	62	97.0
HbA <sub>1c</sub>	6.5~8.9%	8.7	1.1	0	8	53.3	10.1	1.5	0	0	0.0	9.2	1.7	0	4	13.3	9.5	1.8	0	11	73.3	11.8	3.0	0	3	100.0	9.3	1.8	0	26	39.4
HbA <sub>1c</sub>	4.1~5.9%	7.1	0.6	0	15	100.0	8.0	1.6	0	3	100.0	7.2	1.5	0	10	33.3	7.5	1.4	0	13	86.7	8.8	2.6	0	3	100.0	7.3	1.4	0	44	66.7
BUN	9~23 mg/dl	15	4	1	0	6.7	23	4	0	2	66.7	15	4	1	0	3.3	18	7	0	4	26.7	20	8	0	2	66.7	16	5	2	8	15.2
creatinine	0.5~1.3 mg/dl	0.9	0.3	0	2	13.3	0.9	0.0	0	0	0.0	0.8	0.1	0	0	0.0	1.0	0.2	0	0	0.0	0.9	0.1	0	0	0.0	0.9	0.2	0	2	3.0
TC	132~220 mg/dl	216	35	0	6	40.0	236	17	0	2	66.7	176	25	0	0	0.0	216	35	0	6	40.0	188	17	0	0	0.0	197	36	0	14	21.2
FC	28~53 mg/dl	56	7	0	10	66.7	60	0	0	3	100.0	46	8	0	7	23.3	58	11	0	8	53.3	50	4	0	0	0.0	52	10	0	28	42.4
TG	32~150 mg/dl	100	35	0	0	0.0	194	88	0	2	66.7	101	49	0	2	6.7	150	82	0	5	33.3	107	2	0	0	0.0	117	61	0	9	13.6
PL	159~283 mg/dl	225	47	0	2	13.3	251	11	0	0	0.0	200	29	2	0	6.7	215	50	0	0	0.0	194	2	0	0	0.0	211	40	2	2	6.1
NEFA	0.06~0.89 mEq/l	0.75	0.27	0	5	33.3	0.59	0.16	0	0	0.0	0.68	0.34	0	5	16.7	0.49	0.16	0	0	0.0	0.35	0.16	0	0	0.0	0.64	0.29	0	10	15.2
chylomicron	7~81 mg/dl	23	22	0	0	0.0	55	25	0	0	0.0	19	7	2	0	6.7	22	8	0	0	0.0	17	5	0	0	0.0	22	15	2	0	3.0
VLDL	19~107 mg/dl	94	41	0	6	40.0	197	95	0	2	66.7	116	72	2	14	53.3	216	139	0	11	73.3	127	8	0	3	100.0	138	97	2	36	57.6
LDL	251~820 mg/dl	559	135	0	6	40.0	685	130	0	2	66.7	445	126	2	4	20.0	575	101	0	4	26.7	471	40	0	0	0.0	513	137	2	16	27.3
HDL	34~86 mg/dl	58	9	0	0	0.0	42	15	2	0	66.7	49	14	8	2	33.3	43	16	6	0	40.0	35	5	2	0	66.7	49	15	18	2	30.3
apo A-I	97~167 mg/dl	138	30	0	2	13.3	130	24	0	0	0.0	126	26	6	2	26.7	112	22	4	0	26.7	106	2	0	0	0.0	125	27	10	4	21.2
apo A-II	24~47 mg/dl	38	14	0	2	13.3	36	0	0	0	0.0	36	7	0	2	6.7	31	6	3	0	20.0	28	5	0	0	0.0	35	9	3	4	10.6
apo B	52~130 mg/dl	117	22	0	6	40.0	142	42	0	0	0.0	93	24	2	2	13.3	126	28	0	4	26.7	106	5	0	0	0.0	109	29	2	12	21.2
apo C-II	1.5~5.1 mg/dl	5.3	1.3	0	8	53.3	6.5	1.2	0	3	100.0	5.1	2.4	0	7	23.3	6.9	3.3	0	9	60.0	4.9	1.5	0	1	33.3	5.6	2.4	0	28	42.4
apo C-III	4.7~11.9 mg/dl	10.1	4.9	2	6	53.3	12.6	3.9	0	3	100.0	9.4	4.3	0	6	20.0	13.0	6.6	0	4	26.7	9.4	1.0	0	0	0.0	10.5	5.0	2	19	31.8
apo E	2.1~6.0 mg/dl	4.9	0.7	0	0	0.0	5.3	0.1	0	0	0.0	3.9	0.8	0	0	0.0	4.3	0.6	0	0	0.0	3.3	0.5	0	0	0.0	4.2	0.9	0	0	0.0
PII	130~350×1000/ml	272	86	0	2	13.3	258	57	0	0	0.0	228	39	0	0	0.0	244	81	0	3	20.0	308	58	0	1	33.3	247	66	0	6	9.1
PT	12.9±1.0 sec	12.0	0.3	4	0	26.7	12.2	0.2	0	0	0.0	12.1	0.4	4	0	13.3	12.2	0.5	5	0	33.3	11.9	0.5	1	0	33.3	12.1	0.4	14	0	21.2
APTT	≤45 sec	32.3	3.1	0	0	0.0	33.3	2.9	0	0	0.0	34.4	3.4	0	0	0.0	33.4	3.3	0	0	0.0	33.7	2.2	0	0	0.0	33.6	3.3	0	0	0.0
fibrinogen	170~410 mg/dl	247	26	0	0	0.0	289	55	0	0	0.0	235	41	2	0	6.7	332	108	0	3	20.0	395	160	0	1	33.3	270	81	2	4	9.1
FDP	≤5 µg/ml	2.1	0.7	0	0	0.0	2.7	0.6	0	0	0.0	2.8	1.5	0	4	13.3	4.0	1.9	0	4	26.7	3.9	0.1	0	0	0.0	3.0	1.5	0	8	12.1
AT III	100±30%	111	10	0	0	0.0	109	17	0	0	0.0	105	15	0	2	6.7	104	9	0	1	6.7	105	25	0	0	0.0	106	13	0	3	4.5
plasminogen	100±30%	108	12	0	2	13.3	67	11	2	0	66.7	98	10	0	0	0.0	107	6	0	0	0.0	100	16	0	0	0.0	101	13	2	2	6.1
α <sub>2</sub> PI	100±30%	114	11	0	2	13.3	105	16	0	0	0.0	102	12	0	0	0.0	106	8	0	0	0.0	103	17	0	0	0.0	106	12	0	2	3.0

M, mean; SD, standard deviation; U, eyes under normal value; O, eyes over normal value; P, percentage of abnormality.

B の 21.2% (うち 18.2% は正常上限より高値), apo A-I の 21.2% (うち 15.2% は正常下限より低値) であり, 他の項目では正常範囲を逸脱した症例の割合は 20% 未満であった。

全症例 66 眼を, 0 期 (網膜症を呈しない症例 15 眼), A 期 (A I 期および A II 期の比較的軽度の網膜症を呈する症例 33 眼) および B 期 (B I 期および B II 期の比較的重度の網膜症を呈する症例 18 眼) の 3 群に分類し, それぞれの検査項目が正常範囲を逸脱した症例の割合を比較した。正常範囲を逸脱した症例の割合は BUN では 0 期 6.7%, A 期 9.1%, B 期 33.3%, TC では 0 期 0%, A 期 12.1%, B 期 27.8%, VLDL では 0 期 40.0%, A 期 54.5%, B 期 77.8%, HDL では 0 期 0%, A 期 36.4%, B 期 44.4%, フィブリノーゲンでは 0 期 0%, A 期 6.1%, B 期

22.2%, FDP では 0 期 0%, A 期 12.1%, B 期 22.2% であり, 上記のいずれの検査項目においても網膜症が重篤になるほど正常範囲を逸脱した症例の割合は高まった。このうち BUN, TG, VLDL および FDP の平均値は網膜症が重篤になるほど高値をとり, HDL の平均値は網膜症が重篤になるほど低値をとり, VLDL および HDL の平均値は上記 3 群間で有意に相違した。フィブリノーゲンの平均値は B 期では 0 期および A 期に対し有意に ( $p < 0.01$ ) 高かった。正常範囲を逸脱した症例の割合はリン脂質では 0 期 13.3%, A 期 6.1%, B 期 0%, NEFA では 0 期 33.3%, A 期 15.2%, B 期 0%, LDL では 0 期 40.0%, A 期 24.2%, B 期 22.2%, apo C-III では 0 期 53.3%, A 期 27.3%, B 期 22.2% であり, 網膜症が重篤になるほど正常範囲を逸脱した

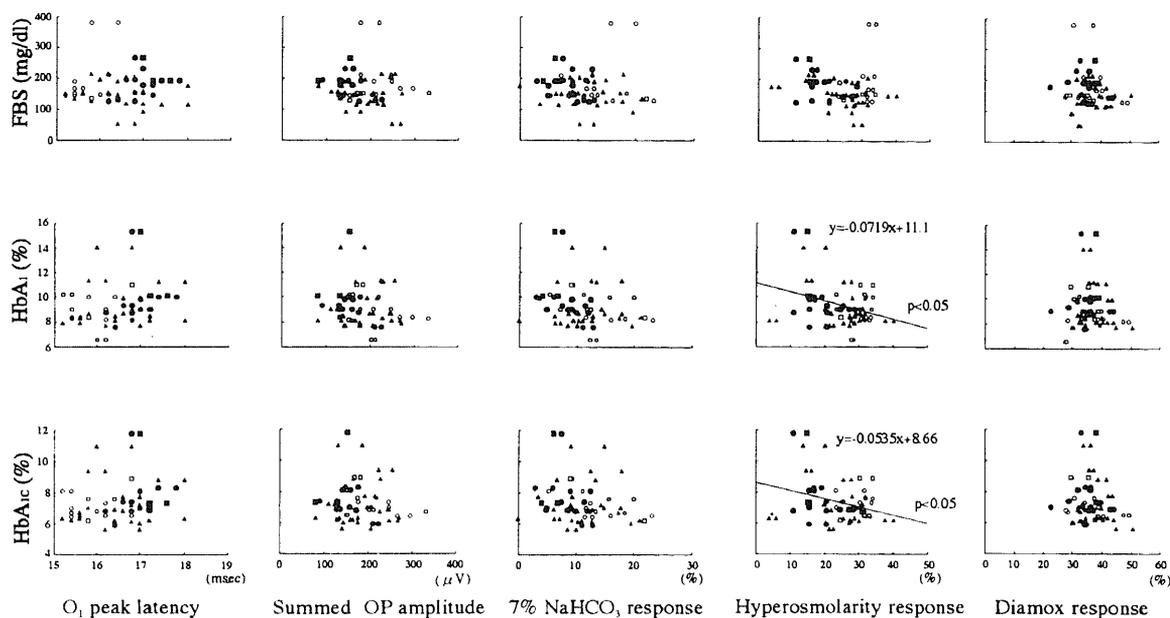


Fig. 25. Correlation between blood sugar control and ERG·EOG findings. In some of the graphs, regression lines were statistically proved as depicted by oblique lines. FBS, fasting blood sugar; HbA<sub>1c</sub>, glycosylated hemoglobin A<sub>1c</sub>; HbA<sub>1c</sub>, glycosylated hemoglobin A<sub>1c</sub>; OP, oscillatory potential; ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage; ■, diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage.

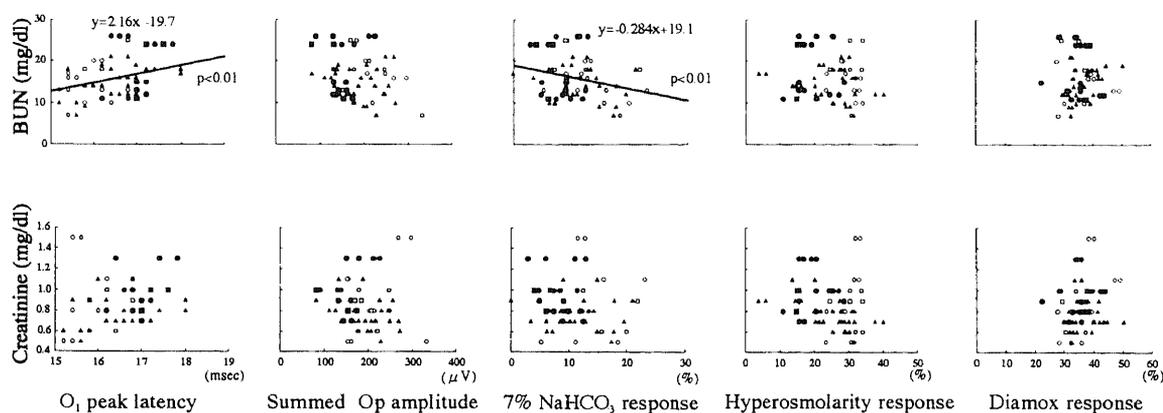


Fig. 26. Correlation between renal function and ERG·EOG findings. In some of the graphs, regression lines were statistically proved as depicted by oblique lines. BUN, blood urea nitrogen; OP, oscillatory potential; ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage; ■, diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage.

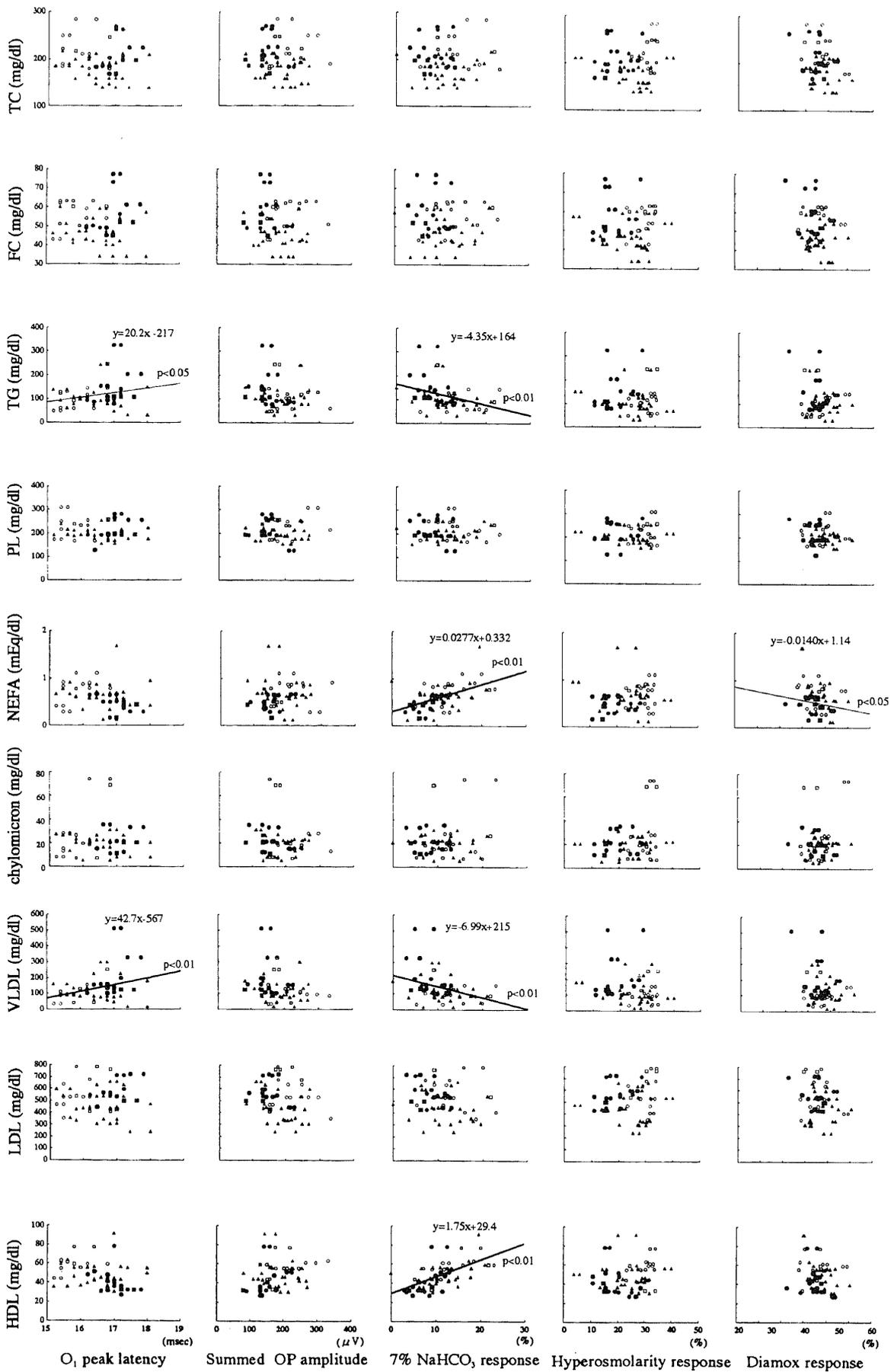


Fig. 27. (continued on the next page)

症例の割合は低かった。このうち NEFA の平均値は網膜症が重篤になるほど低値をとり、3 群間で有意に相違したが、リン脂質、LDL および apo C-III の平均値と網膜症重篤度との間に一定の関係はみられなかった。

3. 相関

電気生理学的検査結果と血糖コントロールとの相関を図25に示した。FBS は  $O_1$  頂点潜時,  $\Sigma O$ , 7%  $NaHCO_3$  応答, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答とはいずれも有意な相関を示さなかった。HbA<sub>1c</sub> および HbA<sub>1c</sub> は高浸透圧応答と有意な負の相関を示した ( $p < 0.05$ ) が,  $O_1$  頂点潜時,  $\Sigma O$ , 7%  $NaHCO_3$  応答およびダイアモックス応答とはいずれも有意な相関を示さなかった。

電気生理学的検査結果と腎機能との相関を図26に示した。

BUN は  $O_1$  頂点潜時と有意な正の相関を示し ( $p < 0.01$ ), 7%  $NaHCO_3$  応答と有意な負の相関を示した ( $p < 0.05$ ) が,  $\Sigma O$ , 高浸透圧応答およびダイアモックス応答とはいずれも有意な相関を示さなかった。クレアチニンは  $O_1$  頂点潜時,  $\Sigma O$ , 7%  $NaHCO_3$  応答, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答とはいずれも有意な相関を示さなかった。

電気生理学的検査結果と脂質代謝異常との相関を図27に示した。TC, FC, リン脂質, カイロミクロン, LDL および apo C-III は  $O_1$  頂点潜時,  $\Sigma O$ , 7%  $NaHCO_3$  応答, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答とはいずれも有意な相関を示さなかった。TG は  $O_1$  頂点潜時と有意な正の相関を示し ( $p < 0.05$ ), 7%  $NaHCO_3$  応答と有意な負の相関を示した ( $p < 0.01$ ) が,  $\Sigma O$ , 高浸透圧応答およびダイアモックス応答とはいずれも有意な相関

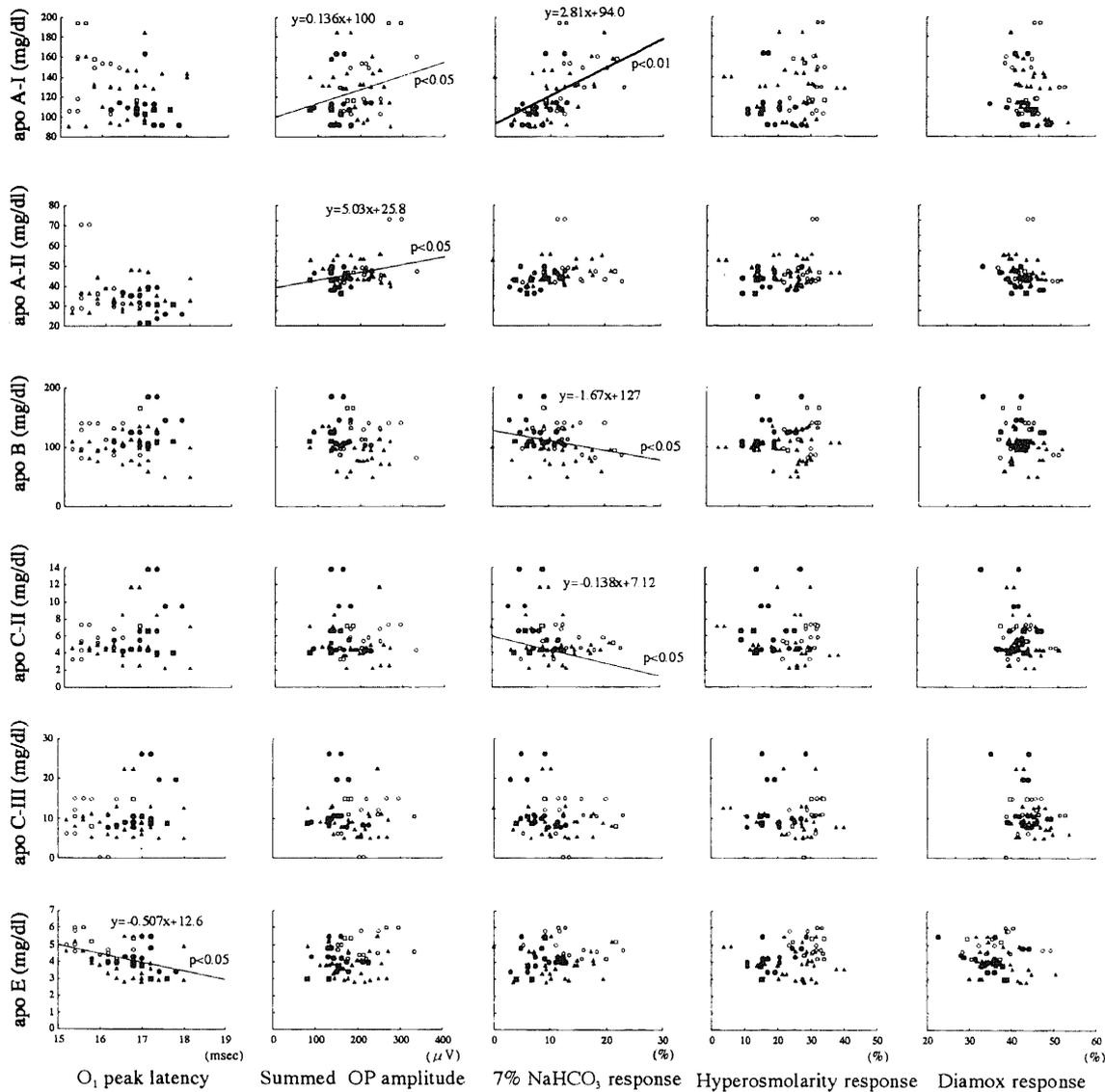


Fig. 27. Correlation between lipid metabolism and ERG-EOG findings. In some of the graphs, regression lines were statistically proved as depicted by oblique lines. TC, total cholesterol; FC, free cholesterol; TG, triglyceride; PL, phospholipids; NEFA, non-esterified fatty acid; VLDL, very low density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; apo A-I, apolipoprotein A-I; apo A-II, apolipoprotein A-II; apo B, apolipoprotein B; apo C-II, apolipoprotein C-II; apo C-III, apolipoprotein C-III; apo E, apolipoprotein E; OP, oscillatory potential; ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage; ■, diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage.

を示さなかった. NEFA は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と有意な正の相関を示し (p<0.01), ダイアモックス応答と有意な負の相関を示した (p<0.05) が, O<sub>1</sub> 頂点潜時, ΣO および高浸透圧応答とはいずれも有意な相関を示さなかった. VLDL は O<sub>1</sub> 頂点潜時と有意な正の相関を示し (p<0.01), 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と有意な負の

相関を示した (p<0.01) が, ΣO, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答とはいずれも有意な相関を示さなかった. HDL は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と有意な正の相関を示した (p<0.01) が, O<sub>1</sub> 頂点潜時, ΣO, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答とはいずれも有意な相関を示さなかった. apo A-I は ΣO および

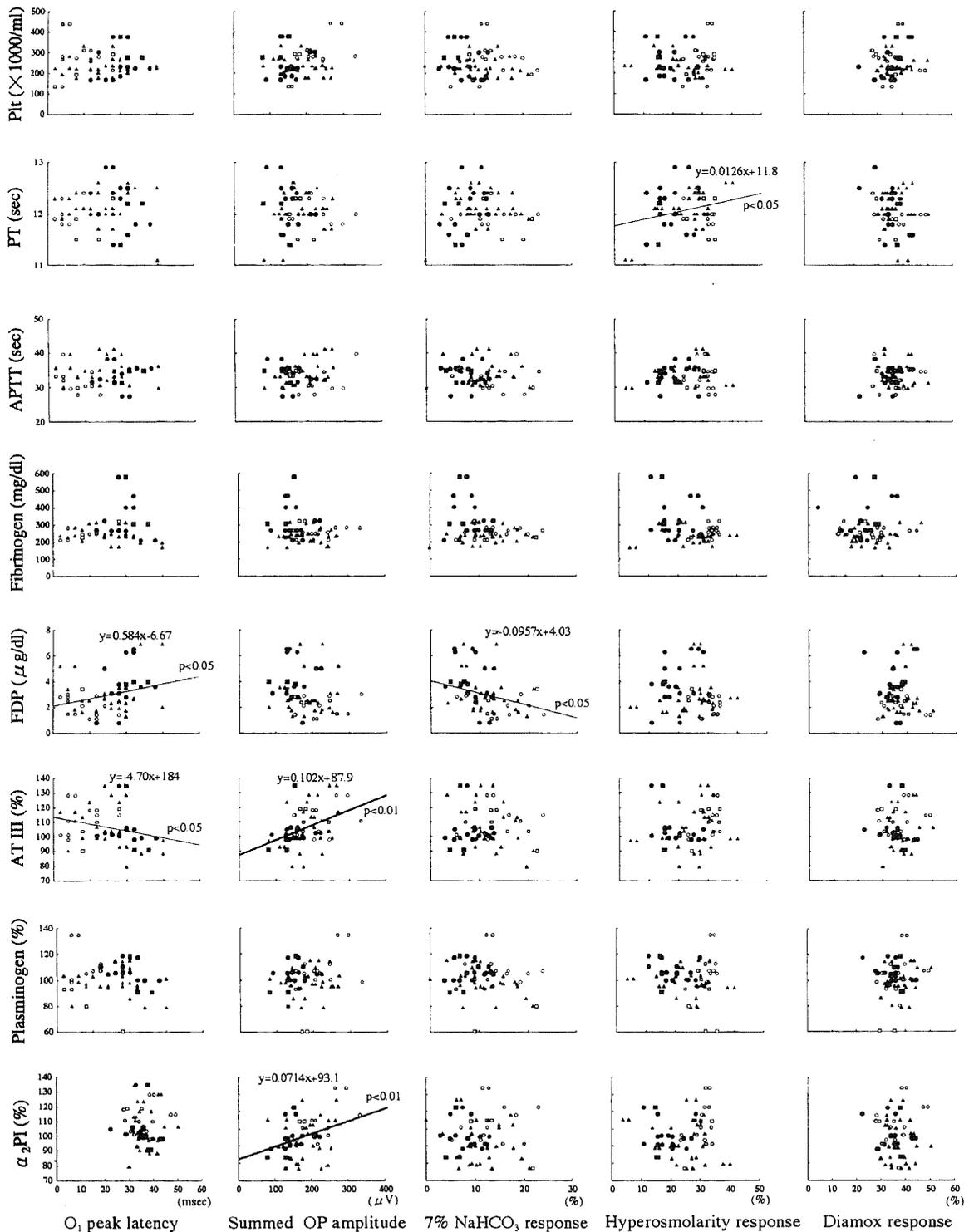


Fig. 28. Correlation between coagulation factors and ERG·EOG findings. In some of the graphs, regression lines were statistically proved as depicted by oblique lines. Plt, platelet; PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; FDP, fibrin degradation product; AT III, antithrombin III; α<sub>2</sub>PI, α<sub>2</sub> plasmin inhibitor; OP, oscillatory potential; ○, diabetics at stage 0; □, diabetics with retinopathy at Fukuda-A I stage; ▲, diabetics with retinopathy at Fukuda-A II stage; ●, diabetics with retinopathy at Fukuda-B I stage; ■, diabetics with retinopathy at Fukuda-B II stage.

7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と有意な正の相関を示した (それぞれ  $p < 0.05$  および  $p < 0.01$ ) が, O<sub>1</sub> 頂点潜時, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答とはいずれも有意な相関を示さなかった. apo A-II は  $\Sigma O$  と有意な正の相関を示した ( $p < 0.05$ ) が, O<sub>1</sub> 頂点潜時, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答とはいずれも有意な相関を示さなかった. apo B および apo C-II は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と有意な負の相関を示した ( $p < 0.05$ ) が, O<sub>1</sub> 頂点潜時,  $\Sigma O$ , 高浸透圧応答およびダイアモックス応答とはいずれも有意な相関を示さなかった. apo E は O<sub>1</sub> 頂点潜時と有意な負の相関を示した ( $p < 0.05$ ) が,  $\Sigma O$ , 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答とはいずれも有意な相関を示さなかった.

電気生理学的検査結果と血液凝固因子との相関を図28に示した. 血小板数, APTT, フィブリノーゲンおよびプラスミノーゲンは O<sub>1</sub> 頂点潜時,  $\Sigma O$ , 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答とはいずれも有意な相関を示さなかった. PT は高浸透圧応答と有意な正の相関を示した ( $p < 0.05$ ) が, O<sub>1</sub> 頂点潜時,  $\Sigma O$ , 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答およびダイアモックス応答とはいずれも有意な相関を示さなかった. FDP は O<sub>1</sub> 頂点潜時と有意な正の相関を示し ( $p < 0.05$ ), 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と有意な負の相関を示した ( $p < 0.05$ ) が,  $\Sigma O$ , 高浸透圧応答およびダイアモックス応答とはいずれも有意な相関を示さなかった. AT III は O<sub>1</sub> 頂点潜時と有意な負の相関を示し ( $p < 0.05$ ),  $\Sigma O$  と有意な正の相関を示した ( $p < 0.01$ ) が, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答とはいずれも有意な相関を示さなかった.  $\alpha_2PI$  は  $\Sigma O$  と有意な正の相関を示した ( $p < 0.01$ ) が, O<sub>1</sub> 頂点潜時, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答とはいずれも有意な相関を示さなかった.

全症例66眼を, O<sub>1</sub> 頂点潜時では  $\bar{x} + 2SD$  以内の正常群と  $\bar{x} + 2SD$  より延長している延長群に,  $\Sigma O$ , 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答では  $\bar{x} - 2SD$  以上の正常群と  $\bar{x} - 2SD$  未満に低下している減弱群に分類し, その平均値を比較した. 高浸透圧応答減弱群の HbA<sub>1c</sub> の平均値 (10.0%) は正常群の平均値 (8.9%) に比して有意に高値であった ( $p < 0.05$ ). 高浸透圧応答減弱群の HbA<sub>1c</sub> の平均値 (7.8%) は正常群の平均値 (7.1%) に比して有意に高値であった ( $p < 0.05$ ). O<sub>1</sub> 頂点潜時延長群の BUN の平均値 (17mg/dl) は正常群の平均値 (13mg/dl) に比して有意に高値であった ( $p < 0.01$ ). 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答減弱群の BUN の平均値 (17mg/dl) は正常群の平均値 (12mg/dl) に比して有意に高値であった ( $p < 0.01$ ). クレアチンは高浸透圧応答と有意な相関を示さなかったが, 高浸透圧応答減弱群のクレアチンの平均値 (0.9mg/dl) は正常群の平均値 (0.8mg/dl) に比して有意に高値であった ( $p < 0.01$ ). TG は O<sub>1</sub> 頂点潜時と有意な正の相関を示し, O<sub>1</sub> 頂点潜時延長群の TG の平均値 (124mg/dl) は正常群の平均値 (93mg/dl) に比して高値であったが, 両者間に有意差はみられなかった. 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答減弱群の TG の平均値 (124mg/dl) は正常群の平均値 (82mg/dl) に比して有意に高値であった ( $p < 0.05$ ). 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答減弱群の NEFA の平均値 (0.56mEq/l) は正常群の平均値 (0.98mEq/l) に比して有意に低値であった ( $p < 0.01$ ). ダイアモックス応答減弱群の NEFA の平均値 (0.85mEq/l) は正常群の平均値 (0.59mEq/l) に比して有意に高値であった ( $p < 0.01$ ). O<sub>1</sub> 頂点潜時延長群の VLDL の平均値 (153mg/dl) は

正常群の平均値 (93mg/dl) に比して有意に高値であった ( $p < 0.05$ ). 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答減弱群の VLDL の平均値 (149mg/dl) は正常群の平均値 (87mg/dl) に比して有意に高値であった ( $p < 0.05$ ). HDL は  $\Sigma O$  と有意な相関を示さなかったが,  $\Sigma O$  減弱群の HDL の平均値 (40mg/dl) は正常群の平均値 (51mg/dl) に比して有意に低値であった ( $p < 0.05$ ). 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答減弱群の HDL の平均値 (45mg/dl) は正常群の平均値 (67mg/dl) に比して有意に低値であった ( $p < 0.01$ ). HDL はダイアモックス応答と有意な相関を示さなかったが, ダイアモックス応答延長群の HDL の平均値 (56mg/dl) は正常群の平均値 (47mg/dl) に比して有意に高値であった ( $p < 0.05$ ). apo A-I は O<sub>1</sub> 頂点潜時と有意な相関を示さなかったが, O<sub>1</sub> 頂点潜時延長群の apo A-I の平均値 (124mg/dl) は正常群の平均値 (137mg/dl) に比して有意に低値であった ( $p < 0.05$ ). apo A-I は  $\Sigma O$  と有意な正の相関を示し,  $\Sigma O$  減弱群の apo A-I の平均値 (121mg/dl) は正常群の平均値 (126mg/dl) に比して低値であったが, 両者間に有意差はみられなかった. 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答減弱群の apo A-I の平均値 (119mg/dl) は正常群の平均値 (152mg/dl) に比して有意に低値であった ( $p < 0.01$ ). apo A-I はダイアモックス応答と有意な相関を示さなかったが, ダイアモックス応答減弱群の apo A-I の平均値 (144mg/dl) は正常群の平均値 (120mg/dl) に比して有意に高値であった ( $p < 0.01$ ). apo A-II は  $\Sigma O$  と有意な正の相関を示したが,  $\Sigma O$  減弱群の apo A-II の平均値 (35mg/dl) は正常群の平均値 (34mg/dl) に比して高値であり, 両者間に有意差はみられなかった. 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答減弱群の apo B の平均値 (113mg/dl) は正常群の平均値 (91mg/dl) に比して有意に高値であった ( $p < 0.05$ ). apo C-II は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と有意な負の相関を示し, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答減弱群の apo C-II の平均値 (5.8mg/dl) は正常群の平均値 (4.8mg/dl) に比して高値であったが, 両者間に有意差はみられなかった. O<sub>1</sub> 頂点潜時延長群の apo E の平均値 (4.0mg/dl) は正常群の平均値 (4.9mg/dl) に比して有意に低値であった ( $p < 0.01$ ). apo E は高浸透圧応答と有意な相関を示さなかったが, 高浸透圧応答減弱群の apo E の平均値 (3.9mg/dl) は正常群の平均値 (4.4mg/dl) に比して有意に低値であった ( $p < 0.05$ ). PT は高浸透圧応答と有意な正の相関を示し, 高浸透圧応答減弱群の PT の平均値 (12.0sec) は正常群の平均値 (12.1sec) に比して短縮していたが, 両者間に有意差はみられなかった. PT はダイアモックス応答と有意な相関を示さなかったが, ダイアモックス応答減弱群の PT の平均値 (12.3sec) は正常群の平均値 (12.0sec) に比して有意に延長していた ( $p < 0.05$ ). FDP は O<sub>1</sub> 頂点潜時と有意な正の相関を示し, O<sub>1</sub> 頂点潜時延長群の FDP の平均値 (3.0 $\mu$ g/ml) は正常群の平均値 (2.8 $\mu$ g/ml) に比して高値であったが, 両者間に有意差はみられなかった. FDP は  $\Sigma O$  と有意な相関を示さなかったが,  $\Sigma O$  減弱群の FDP の平均値 (3.8 $\mu$ g/ml) は正常群の平均値 (2.7 $\mu$ g/ml) に比して有意に高値であった ( $p < 0.05$ ). 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答減弱群の FDP の平均値 (3.2 $\mu$ g/ml) は正常群の平均値 (2.1 $\mu$ g/ml) に比して有意に高値であった ( $p < 0.05$ ). AT III は O<sub>1</sub> 頂点潜時と有意な負の相関を示し, O<sub>1</sub> 頂点潜時延長群の AT III の平均値 (106%) は正常群の平均値 (107%) に比して低値であったが, 両者間に有意差はみられなかった.  $\Sigma O$  減弱群の AT III の平均値 (98%) は正常群の平均値 (109%) に比して有意に低値であった ( $p < 0.01$ ).  $\alpha_2PI$  は  $\Sigma O$  と有意な正の相関を示し,  $\Sigma O$  減弱群の  $\alpha_2PI$  の平均値

(102%)は正常群の平均値(107%)に比して低値であったが、両者間に有意差はみられなかった。

すなわち一般臨床検査値の項目の中で、 $O_1$ 頂点潜時、 $\Sigma O$ 、7%  $\text{NaHCO}_3$  応答、高浸透圧応答およびダイアモックス応答と有意な相関を示し、かつこれらの正常群と延長群または正常群と減弱群との間に有意差がみられたのは、 $O_1$ 頂点潜時では BUN、VLDL および apo E、 $\Sigma O$  では AT III、7%  $\text{NaHCO}_3$  応答では BUN、TG、NEFA、VLDL、HDL、apo A-I、apo B および FDP、高浸透圧応答では  $\text{HbA}_{1c}$  および  $\text{HbA}_{1c}$ 、ダイアモックス応答では NEFA であった。

## 考 察

まず7%  $\text{NaHCO}_3$  応答と L/D による網膜色素上皮機能障害の検出に関して考察する。糖尿病における網膜色素上皮の形態的異常を示唆する所見として、実験的糖尿病ラットにおいて Tso ら<sup>28)</sup>は網膜色素上皮細胞の変性や壊死を、Grimes ら<sup>29)</sup>は基底陥入の増加を報告している。糖尿病患者における網膜色素上皮の機能的異常を示唆する所見としては、Cunha-Vaz ら<sup>30)</sup>が硝子体蛍光測定法を用いて、網膜症を呈しない糖尿病眼において硝子体中のフロレセイン濃度が増加していることを報告し、網膜色素上皮における血液眼関門としての機能が糖尿病では早期より破綻していることを示した。これに関連して、Kirber ら<sup>31)</sup>は実験的糖尿病ラットにおいて網膜色素上皮細胞の胞体のフロレセインによる染色を報告し、岡野<sup>32)</sup>は糖尿病症例の497眼中6眼(Scott I期1眼、Scott III期5眼)に蛍光眼底造影で網膜色素上皮の機能的異常を示唆する所見を得ている。また Cunha-Vaz ら<sup>33)</sup>は硝子体中のフロレセインが網膜血管内皮細胞や網膜色素上皮細胞によって硝子体外に能動輸送されることを発見し、Jones ら<sup>34)</sup>は実験的糖尿病ラットでこの能動輸送機能が低下していることを証明し、三宅<sup>35)</sup>もヒトの糖尿病性網膜症眼での能動輸送機能低下を硝子体蛍光測定法によって実証した。一方、電気生理学的に網膜色素上皮機能障害を糖尿病において検出した報告として、まず L/D と高浸透圧応答を用いた真館<sup>19)</sup>の報告がある。すなわち真館<sup>19)</sup>によれば、糖尿病42眼において L/D および高浸透圧応答を測定したところ、L/D では Scott II期までの症例30眼で異常をきたした例は1眼もなく、Scott III期になってはじめて15眼中7眼(46.7%)で正常下限を下まわり、L/D の大きさの平均値は Scott II期に至っても正常対照群にくらべて有意には低下せず、Scott III期になってはじめて有意に低下したのに対し、高浸透圧応答では0期の9眼中2眼(22.2%)、Scott I期の7眼中3眼(42.9%)、Scott II期の10眼中8眼(80.0%)、Scott III期の15眼中11眼(73.3%)、Scott IV期の1眼中1眼(100.0%)で正常下限を下まわり、高浸透圧応答の大きさの病期別平均値は正常対照群にくらべて0期においてすでに有意に低下し、網膜症の進行につれて高浸透圧応答の平均値はさらに低下したという。ついで金子ら<sup>18)</sup>は糖尿病87眼において7%  $\text{NaHCO}_3$  応答を測定し、0期の63眼中20眼(31.7%)、Scott I期の8眼中4眼(50.0%)、Scott II期の16眼中9眼(56.3%)に異常を検出し、7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさの病期別平均値も高浸透圧応答と同様に正常対照群にくらべて0期においてすでに有意に低下しており、網膜症の進行につれてさらに低下したと報告した。すなわち糖尿病患者の網膜色素上皮においては検眼鏡的に網膜症を認めない時期にすでに機能的な障害が発生しており、その異常検出率は L/D にくらべて高浸透圧応

答ではるかに高く、また0期における異常検出率(高浸透圧応答22.2%、7%  $\text{NaHCO}_3$  応答31.7%)から7%  $\text{NaHCO}_3$  応答が高浸透圧応答に比して糖尿病における網膜色素上皮障害をより鋭敏にとらえることができると推察される。L/D と7%  $\text{NaHCO}_3$  応答による異常検出率を同一の症例群において比較した報告はこれまでになかったが、上記の結果から糖尿病における異常検出率は L/D にくらべて7%  $\text{NaHCO}_3$  応答で高いと推察される。実際に本研究において、同一の対象群84眼に対し L/D および7%  $\text{NaHCO}_3$  応答を検討した結果では、7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の異常検出率が84眼中44眼(52.4%)であったのに対し、L/D の異常検出率は84眼中2眼(2.4%)にとどまった(表1)。また異常検出率と網膜症病期との関連をみると、7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の異常検出率は0期では42眼中17眼(40.5%)、A I期では18眼中8眼(44.4%)、A II期では14眼中9眼(64.3%)、B I期では10眼すべて(100.0%)であり、網膜症病期の進行につれて異常検出率は高まり、B I期では全例で異常を呈した(表1)。すなわち7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は L/D では検出しえない糖尿病患者の網膜色素上皮障害を高頻度に検出することができ、網膜症を呈しない糖尿病患者でも網膜色素上皮障害が存在し、この障害が存在する割合は網膜症病期の進行につれて高まり、また網膜症病期別の7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさの平均値は0期19.0%、A I期17.5%、A II期11.5%、B I期7.9%と網膜症病期の進行につれて低下したこと(図1B)から網膜色素上皮障害の程度も網膜症病期の進行につれて高まると考えられる。一方 L/D の平均値も0期1.94、A I期1.89、A II期1.84、B I期1.72と網膜症病期の進行につれて低下し(図1A)、L/D と7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさは正の相関を示し、おおまかにみれば L/D が小さい症例ほど7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさも小さく、L/D が大きい症例ほど7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさも大きい傾向にあったが、L/D が正常下限以下または正常下限近くまで低下しているにもかかわらず7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさが正常者における平均値以上の症例や、L/D が正常であるにもかかわらず7%  $\text{NaHCO}_3$  応答がほとんど消失した症例が少数ながらも存在したから(図4)、両者によって検出される網膜色素上皮障害には何らかの質的相違が存在すると考えられる。

網膜色素上皮機能検査の目的で L/D<sup>11)</sup>が従来用いられてきた。L/D を主に規定する明上昇は網膜色素上皮に由来することは網膜下腔内および網膜色素上皮細胞内微小電極法により明らかにされている<sup>36)</sup>が、明上昇は光照射によって誘発される応答であるから、視細胞機能にも依存し、さらに網膜色素上皮と視細胞との接合状態および脈絡膜循環にも依存するという<sup>12)13)</sup>。すなわち L/D は網膜色素上皮機能検査に特異的な指標ではなく、換言すれば L/D の異常所見のみに基づいて直ちに網膜色素上皮障害を結論できない。これに対し光照射を要しない7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は L/D とは異なり視細胞機能などに依存せず網膜色素上皮機能により特異的である。さらに網膜内層や網膜循環の明上昇に対する関与について、Gallemore ら<sup>37)</sup>は各種のシナプス伝達阻害剤をヒナ神経網膜・網膜色素上皮・脈絡膜標本の網膜側灌流液に加えたところ b 波が抑制された後でも明上昇は抑制されなかったから、明上昇には網膜内層は関与しないとされた。しかし Gouras ら<sup>38)</sup>によると網膜中心動脈血行を遮断したサルにおいて明上昇は消失または減弱し、真館<sup>39)</sup>によると L-アスパラギン酸ナトリウムの硝子体内注入によって網膜内層機能を抑え b 波を消失させた状態では明上昇は消失したとい

うから、明上昇に関与する因子として網膜内層の機能も追加すべきであると考えられる。糖尿病では網膜症が進行すれば血管床閉塞が出現し明らかな網膜循環障害をきたし、出血、浮腫や白斑などが眼底に出現する。この場合の出血は網膜表層の神経線維層や深くても内顆粒層から外網状層までに存在する 경우가多く、網膜浮腫は神経細胞やグリア細胞の間隙あるいはグリア細胞内の浮腫であり、外網状層が最も浮腫液の貯留しやすい部位であるとされ、硬性白斑も外網状層の細胞間隙にフィブリン、ヒアリン物質、脂質、マクロファージなどが沈着したものであり、軟性白斑は神経線維層の瘤状腫大を意味するなど<sup>40</sup>、その変化は網膜内層に集中する。もし網膜内層の機能および網膜循環も明上昇に関与する因子であるとすれば、糖尿病によるこれらの変化もL/Dに大きく影響しているはずであり、従ってL/D異常は網膜色素上皮機能の障害を特異的に検出しているとはいえない。これらのことに加えて、若林ら<sup>41</sup>によると血液浸透圧が高い状態では光照射による明上昇が抑制されるという。すなわち若林ら<sup>41</sup>は正常者4名8眼に対し浸透圧実測値 $1.40 \times 10^3 \text{mOsmol}$ であるフルクトマニト<sup>®</sup>を1時間あたり循環血液量の5、10および15%の量(身長170cm、体重60kgの男子ではそれぞれ0.06ml/kg/min、0.12ml/kg/minおよび0.18ml/kg/min)で静注を開始しEOG振幅が減少し定常値に到達した状態で光刺激を開始してL/Dを測定したところ、高浸透圧溶液を負荷しなかったときのL/Dの平均値1.81に対し、1時間あたり5%、10%および15%量の速度で静注負荷中のL/Dの平均値はそれぞれ1.61、1.41および1.29であり高浸透圧溶液負荷量を増すほどL/Dは減弱することを示した。真館<sup>20</sup>によると、浸透圧実測値 $1.14 \times 10^3 \text{mOsmol}$ である20%マンニトール液(2.7ml/kg、0.15ml/kg/min、総量170ml、約18分間)のヒトに対する静注終了時の血漿浸透圧上昇は約15mOsmolであり、一方血漿浸透圧(mOsmol)は血糖値(mg/dl)/18、 $2 \times \text{Na}$ (mEq/l)、 $2 \times \text{K}$ (mEq/l)およびBUN(mg/l)/2.8の和で近似され<sup>42</sup>、血糖値の360mg/dlの上昇は血漿浸透圧を約20mOsmol上昇させることになるから、高血糖による血漿浸透圧の上昇は十二分に明上昇を抑制する可能性がある。この観点からもL/Dでは糖尿病による網膜色素上皮の障害を厳密に検出することはできないと考えられる。

糖尿病患者を対象として7%  $\text{NaHCO}_3$  応答を検討した本研究によって、糖尿病では網膜色素上皮障害が早期より発症し、その早期発見には7%  $\text{NaHCO}_3$  応答が有用であり、網膜色素上皮障害は網膜症病期が進行する程高度・高頻度になることが判明した。L/Dおよび7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の両者とも網膜色素上皮機能検査としての意義を有するが、両者間には質的相違があり、糖尿病患者では網膜症の存在や血漿の高浸透圧状態の存在から考えて、L/Dに比して7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の方がよりの確に糖尿病における網膜色素上皮障害を捉えることができると考えられる。

次に糖尿病性網膜症の電気生理学的手法による早期診断に関して考察する。いわゆる先進国においては失明の第一原因が糖尿病性網膜症であるので、糖尿病性網膜症の早期発見は糖尿病患者および眼科医にとって極めて重要な課題である。糖尿病性網膜症の診断手段として、眼底検査法、蛍光眼底造影法、硝子体蛍光測定法および網膜電図やEOGなどの電気生理学的手法がある。これらのどの手法によればより早期に糖尿病性網膜症を検出できるかを明らかにする必要がある。眼底検査法では糖

尿病性網膜症が検出されない症例においても蛍光眼底造影法では網膜異常を検出できる場合があり、その異常検出率は25%以下という報告が多い<sup>43-45</sup>。Cunha-Vazら<sup>30</sup>は糖尿病患者では糖尿病性網膜症が出現する前に血液網膜関門の破壊が発症しうることを硝子体蛍光測定法を用いて報告しているが、この所見についてはその後の測定装置の改良や分析方法の進歩などによって精密な検討が行われるにつれ否定的報告もみられるようになった。たとえば吉田ら<sup>46</sup>によると、対象の被験者年齢を統一しさらに後部硝子体剝離眼を除外して硝子体液化による影響を回避したところ、正常対照群と蛍光眼底造影法で網膜異常が検出されなかった糖尿病群との間で硝子体蛍光測定法によって求めた血液網膜関門の内方透過性係数には有意差を認めなかったという。また吉田ら<sup>46</sup>によると、上記の同一の糖尿病患者群において網膜電図の律動様小波の $O_1$ 頂点潜時は明らかに延長したから、糖尿病患者の網膜では網膜症発現前から網膜電図異常が存在し、硝子体蛍光測定法による異常はこれに遅れて発現するとした。また中川ら<sup>45</sup>は眼底検査法によっては網膜症が検出されない糖尿病症例における蛍光眼底造影法による異常検出率は21.1%であり、一方これと同一の被験者群における律動様小波による異常検出率は44.2%であったから、律動様小波による異常検出率は蛍光眼底造影法による異常検出率に比して高いとしている。加えて当教室の奥村<sup>9</sup>によれば、糖尿病患者Scott 0期326眼における律動様小波 $O_1$ 頂点潜時による異常検出率は57.7%、律動様小波の振幅の和 $\Sigma O$ による異常検出率は15.6%であり、 $O_1$ 頂点潜時は体積伝導体による影響を受け難くさらにその変異係数が小さいのでその異常検出率は $\Sigma O$ による異常検出率よりも高く、糖尿病患者において極めて高率に網膜の異常を検出するという。すなわち従来の報告<sup>344-46</sup>により、律動様小波 $O_1$ 頂点潜時は眼底検査法や蛍光眼底造影法などの他の方法に比して糖尿病性網膜症の早期発見に有用であることが明らかにされている。一方糖尿病における網膜障害のEOGによる検出の報告は少ないが、真館<sup>18</sup>はScott 0期9眼においてL/Dおよび高浸透圧応答を測定し、L/Dは全例で正常範囲内にとどまったが高浸透圧応答は9眼中2眼(22.2%)に異常を検出したとし、また金子ら<sup>19</sup>はScott 0期63眼において7%  $\text{NaHCO}_3$  応答を測定し、63眼中20眼(31.7%)に異常を検出し、EOGのとくに薬物誘発応答で高率に異常を検出することが可能であるとした。これらの報告から推察すると、糖尿病において眼底検査法、蛍光眼底造影法、硝子体蛍光測定法、網膜電図およびEOGなどの中では、網膜電図とくに律動様小波 $O_1$ 頂点潜時やEOGの薬物誘発応答とくに7%  $\text{NaHCO}_3$  応答で異常検出率が高いと推察される。この電気生理学的手法によれば、蛍光眼底造影法および硝子体蛍光測定法では必要不可欠なフロレセインの静注は不要であり、重篤な副作用を引き起こす危険性<sup>4748</sup>はなく、加えて眼底検査法、蛍光眼底造影法および硝子体蛍光測定法とは異なり、非常に高度な眼透光体混濁が存在しない限り検査を施行することが可能である。この鋭敏かつ安全に行える検査としての律動様小波 $O_1$ 頂点潜時と7%  $\text{NaHCO}_3$  応答のどちらが糖尿病眼においてより高い異常検出率を有するかは大いに興味のあるところであり、両検査を同一の対象群に行い比較検討したのは本研究が最初である。本研究の結果では眼底検査法では網膜症が検出されない116眼での7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の異常検出率は116眼中52眼(44.8%)、 $O_1$ 頂点潜時の異常検出率は116眼中37眼(31.8%)であり、7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の異常検出率

が  $O_1$  頂点潜時の異常検出率を 12.9% 上回った (表 2). すなわち検眼鏡的に網膜症が存在しない糖尿病患者において 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は  $O_1$  頂点潜時に比してより高率に網膜障害を検出した. よって律動様小波  $O_1$  頂点潜時を指標とした場合の網膜内層障害と 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答を指標とした場合の網膜外層障害とでは網膜外層障害のほうがより早期から発現するようにみえる. しかし律動様小波  $O_1$  頂点潜時によって検出された異常例と 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答によって検出された異常例とではそれぞれの応答の発生源から網膜内障害部位は異なり, 加えて異常検出の閾値も異なると考えられるから, 内層障害と外層障害のどちらが早期より発現しているのかを断定することはできない. いずれにせよ糖尿病においては網膜の内層および外層の両者に早期より機能障害が発症することを念頭におかねばならない.

律動様小波の発生源について, サル網膜内誘導網膜電図によると網膜中層において律動様小波は最も著明であったことから律動様小波の発生源として内顆粒層およびその近傍が有力視され<sup>49</sup>, また律動様小波を減弱させる因子として網膜の低酸素状態が報告されている<sup>50-52</sup>. たとえばウサギ眼を圧迫して網膜血流障害を引き起こすことによって律動様小波は a 波, b 波に先立って消失し<sup>51</sup>, 低酸素呼吸時のウサギ眼の律動様小波は振幅減弱, 頂点潜時延長をきたす<sup>52</sup>. また米村ら<sup>23</sup>は糖尿病患者における律動様小波と  $\text{HbA}_{1c}$  との関連について検討し,  $\text{HbA}_{1c}$  高値群での有意な律動様小波の振幅低下と頂点潜時延長をみたとし, この原因について  $\text{HbA}_{1c}$  高値群での酸素放出能低下に基づく網膜の低酸素状態の可能性をあげている. これらの網膜の低酸素状態による律動様小波の振幅低下と頂点潜時延長という所見とは逆に, 久富木原ら<sup>53</sup>は糖尿病性黄斑浮腫 4 眼に対し 2 週間高圧酸素療法を行い全例で律動様小波頂点潜時の短縮傾向をみたとした. これらの知見はいずれも律動様小波の振幅低下と頂点潜時延長が網膜の低酸素状態かまたはそれによって生じる何らかの器質的, 機能的障害によって生じることを支持する. 後に詳述するように, 糖尿病患者の網膜では血液凝固亢進, 線溶能低下, 赤血球異常や脂質代謝異常などの数多くの網膜虚血の因子が複雑に絡み合ってお互いに助長しながら存在しており, 糖尿病患者では容易に網膜が虚血状態に陥ることが想像される. 網膜の明らかな虚血状態が臨床的に検証されるのは蛍光眼底造影法によって網膜毛細血管床閉塞領域の出現する糖尿病性網膜症 B I 期であり, 律動様小波は B I 期よりはるかに軽症の病期にて上記のように異常を呈するから, 律動様小波は蛍光眼底造影法によっても検出されない極く軽度の網膜虚血を早期からとらえている可能性がある. また糖尿病において律動様小波がとらえる早期の網膜異常は, 糖尿病において早期から生じうる血液性状の変化に起因する可能性も考えられる.

ヒトに  $\text{NaHCO}_3$  溶液を静注すると眼球常存電位は減少する<sup>10</sup>. ネコの網膜色素上皮・脈絡膜遊離標本において視細胞側の  $\text{HCO}_3^-$  濃度を上昇させると網膜色素上皮細胞のアピカル膜はベーサル膜に比べより過分極し経網膜色素上皮電位 (trans-epithelial potential, TEP) は膜電位の変化に対応して増大するのに対し, 脈絡膜側の  $\text{HCO}_3^-$  濃度を上昇させると網膜色素上皮細胞のアピカル膜はベーサル膜に比べより脱分極し TEP は膜電位の変化に対応して減少する. しかし前眼部標本や遊離網膜においてはいずれの側の  $\text{HCO}_3^-$  濃度を上昇させても電位差は変化しなかった<sup>17</sup>. これらの所見より  $\text{NaHCO}_3$  溶液静注によ

る眼球常存電位の減少は主として脈絡膜側  $\text{HCO}_3^-$  濃度上昇によって誘起される網膜色素上皮細胞のアピカル膜の脱分極に由来する TEP の減少を反映していると考えられている<sup>17</sup>. この  $\text{NaHCO}_3$  溶液静注による眼球常存電位の減少は  $\text{NaHCO}_3$  応答と名付けられ, 種々の遺伝性網膜変性疾患やその類縁疾患, 黄斑部疾患, 裂孔原性網膜剥離, ぶどう膜炎, 眼内鉄片異物, 白内障手術後などで臨床応用され, 網膜色素上皮機能障害の発見に有用であることが報告された<sup>16</sup>. 本研究において判明した如く糖尿病患者では極く早期から 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさが低下する (図 8 A). 糖尿病患者において 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答が減弱する理由 ( $\text{HCO}_3^-$  による TEP の変化が低下する理由) として, 少なくとも次のような可能性が考えられる. すなわち脈絡膜循環障害や高浸透圧状態に由来する網膜色素上皮細胞失調による網膜色素上皮細胞膜電位活動の低下, 脈絡膜循環障害による脈絡膜側  $\text{HCO}_3^-$  濃度上昇の減少, 網膜血管透過性変化による視細胞側の  $\text{HCO}_3^-$  濃度上昇などである.

糖尿病患者における脈絡膜の典型的変化は大中血管のアテローム動脈硬化性プラークの形成と細小動脈中膜の硝子様変化および繊維性変化である<sup>54</sup>. 糖尿病では血漿成分から形成された物質がしばしば動脈壁にみられ, これらが血管腔を狭細化したり時に閉塞したりする<sup>54</sup>. 脈絡膜動脈ないし脈絡膜の細動脈, 脈絡膜毛細血管板には吻合が多いので閉塞は発生し難いと従来考えられていたが, 近年の脈絡膜循環の研究の進歩により, 脈絡膜において動脈は分布領域を有し, 毛細血管の血流は小葉単位に行われていることが明らかになり<sup>55</sup>, 脈絡膜循環障害に伴う病態は徐々に解明されてきている. 脈絡膜毛細血管の小葉が炎症によって閉塞すると急性後極部多発性鱗状網膜色素上皮症を, 小葉への導入細動脈が閉塞すると地図状脈絡膜症を発症する<sup>56</sup>. また後極部に頂点を有し周辺部に向け底辺を有する三角形の限局性の網膜脈絡膜萎縮は三角症候群と呼ばれ, 短後毛様動脈の閉塞によるとされている<sup>56</sup>. このように局所性脈絡膜循環障害は網膜脈絡膜の変性萎縮を引き起こしていると考えられる意見が多く, 主に脈絡膜循環に依存する網膜色素上皮細胞に対しても機能的・形態的に影響を及ぼしている可能性がある. 宇山<sup>57</sup>によるとカニクイザルの短後毛様動脈の 1 本または数本を切断すると, 三角形の領域で蛍光眼底造影によっても脈絡膜は造影されず, 総頸動脈から注入されたメタクリレート樹脂はこの領域には流入固定されなかったことから三角形の領域で脈絡膜の動脈閉塞症が生じており, その領域では 2 カ月で網膜脈絡膜萎縮を形成したから脈絡膜動脈は機能的に終動脈であり支配領域を持っているとした. またカニクイザルの耳側後毛様動脈をすべて切断し網膜色素上皮細胞の傷害修復過程を観察したところ, 3 日目までは網膜色素上皮細胞の変性壊死がみられ網膜下へのはげしい蛍光色素漏出をみたが, 4 日目から壊死をまぬがれた網膜色素上皮細胞の増殖再生が進み 1~2 週で病巣全域のブルッフ膜を覆い, 網膜下への蛍光色素漏出は停止したという. また上野ら<sup>57,58</sup>はカニクイザルにおいて, 実験的脈絡膜循環障害を惹起し網膜色素上皮細胞の形態学的変化を蛍光眼底造影検査, 光学顕微鏡および電子顕微鏡で観察した. 短後毛様動脈切断後 12~48 時間では一部の網膜色素上皮細胞の脱落消失が進み蛍光色素漏出もみられたが, 1 週間後には蛍光色素漏出は消失し, 網膜色素上皮細胞の増殖重層化がみられ, ブルッフ膜は保たれていたという. このように脈絡膜循環障害が存在すると網膜色素上皮細胞において蛍光眼底造影検査では正常化してい

るが形態学的には変化を残す場合がある。すなわち脈絡膜循環障害によって、その程度が重篤な場合には網膜色素上皮細胞の組織学的および機能的変化が生じる。糖尿病患者においても脈絡膜循環の閉塞所見がみられることがあるから、糖尿病において網膜色素上皮細胞に不可逆性の変化をきたしその機能失調が惹起されることは充分起こりうることであろう。また血糖値上昇による慢性的もしくは一過性の高血糖による高浸透圧状態が網膜色素上皮細胞に不可逆性の変化をもたらす、その機能失調を誘発する可能性もある。三木<sup>59)</sup>によると20%マンニトール液を経心臓的に注入したラット眼を1~3分間後に摘出し、網膜毛細血管、脈絡膜毛細血管および網膜色素上皮を電子顕微鏡的に観察し、血液浸透圧上昇による変化を調べたところ、網膜色素上皮細胞は濃縮し、基底陥入の拡大像がみられたという。基底陥入の拡大像はストレプトゾトシンによる実験的糖尿病ラットにおける網膜色素上皮細胞にもみられ<sup>29,31)</sup>、このような所見が糖尿病における網膜色素上皮細胞の膜電位活動の異常に関連しているのかもしれない。

糖尿病においてはしばしば高脂血症が合併しており、血液凝固亢進、線溶能低下など多くの動脈硬化の助長因子が複雑に絡み合って存在し、高頻度に動脈硬化が合併する。網膜循環に比べはるかに多くの血流が関係する脈絡膜循環に関する研究は極めて乏しいが、動脈硬化は脈絡膜循環に対しても大きな影響を与えていることが容易に想像される。岡野<sup>32)</sup>によると脈絡膜・網膜循環時間差は正常群(124眼)  $0.8 \pm 0.4$ 秒に対し、糖尿病群(175眼)は  $1.4 \pm 0.7$ 秒と有意に遅延しており、糖尿病では脈絡膜循環障害が血流速度の観点でまず存在するといえる。また組織学的には糖尿病では、小嶋ら<sup>30)</sup>の電子顕微鏡所見によると脈絡膜毛細血管では血管内皮細胞の腫大増生による管腔狭細、基底膜の限局性肥厚を示し、ブルッフ膜は特徴的な肥厚を示すという。このような脈絡膜の動脈硬化、管腔狭細所見や血流速度の低下は脈絡膜総血流量を減少させ  $\text{NaHCO}_3$  溶液を静注した場合に脈絡膜循環への  $\text{HCO}_3^-$  の供給量減少を引き起こし、加えて脈絡膜血管の基底膜の限局性肥厚やブルッフ膜の肥厚の存在は、脈絡膜血管から供給される  $\text{HCO}_3^-$  が網膜色素上皮まで到達することを妨げ、脈絡膜側の  $\text{HCO}_3^-$  濃度が十分に上昇せず、 $\text{HCO}_3^-$  によって誘起されるはずの網膜色素上皮細胞のアピカル膜の脱分極に由来する TEP の減少 ( $\text{NaHCO}_3$  応答) が十分に得られないのかもしれない。

また一方で視細胞側の  $\text{HCO}_3^-$  濃度が上昇すれば網膜色素上皮細胞のアピカル膜はベーサル膜に比べより過分極し TEP は膜電位の変化に対応して増大するから、 $\text{NaHCO}_3$  溶液静注によって網膜血管から供給される  $\text{HCO}_3^-$  が血管透過性の変化や網膜外層の透過性の変化によって増加していれば、7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさが低下する可能性がある。中川ら<sup>61)</sup>は脳外科手術を施行された20例において、7%  $\text{NaHCO}_3$  溶液 20ml を静脈内に急速に投与し、総頸動脈、椎骨動脈または浅側頭動脈における電磁血流計による血流量測定および動脈血ガス分析を行った。動脈血流量は7%  $\text{NaHCO}_3$  溶液 20ml 静脈内投与後平均109秒で有意に2~3割の増加を示した。すなわち7%  $\text{NaHCO}_3$  溶液静脈内投与することによって脳血流量は増加した。しかし Lou ら<sup>62)</sup>は  $^{133}\text{Xe}$  クリアランス法によって未熟児に対する  $\text{NaHCO}_3$  溶液の静脈内投与時の脳血流低下を指摘し、その原因として未熟児における未完全な血液脳関門の存在<sup>63)</sup>、アシドーシスや低酸素血症による血液脳関門の  $\text{HCO}_3^-$  透過性亢

進の助長および脳血管の収縮<sup>62)</sup>などをあげた。また Arvidson ら<sup>64)</sup>も  $^{133}\text{Xe}$  動脈内注入法によりイヌの脳血流を測定し、長時間呼吸性アシドーシスの状態においた群での  $\text{NaHCO}_3$  溶液の静脈内投与後の脳血流低下を報告し、その原因として呼吸性アシドーシスに起因する血液脳関門の  $\text{HCO}_3^-$  透過性亢進を述べている。すなわち血液脳関門ではアシドーシスや低酸素状態によって  $\text{HCO}_3^-$  透過性が亢進すると考えられる。糖尿病では脳循環の如く網膜循環においてもアシドーシス、低酸素状態および血液網膜関門の崩壊が招来されうるから、もし血液網膜関門において血液脳関門と同様にアシドーシスや低酸素状態によって  $\text{HCO}_3^-$  の透過性が亢進し、しかも  $\text{HCO}_3^-$  が網膜色素上皮細胞まで到達するという仮定が許されるなら、 $\text{NaHCO}_3$  溶液の静脈内投与後の視細胞側の  $\text{HCO}_3^-$  濃度が上昇し網膜色素上皮細胞のアピカル膜はベーサル膜に比べより過分極し TEP は膜電位の変化に対応して増大し、脈絡膜側の  $\text{HCO}_3^-$  濃度上昇による TEP 減少を打ち消して、その結果7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさが低下しうると考えられる。

糖尿病においては網膜血管では  $\text{HCO}_3^-$  の透過性が亢進し、脈絡膜血管では  $\text{HCO}_3^-$  の透過性が減弱するという上記の仮定は一見矛盾しているようにみえる。しかし両者の血管、特に血液網膜関門の主役をなす閉鎖結合 (tight junction) には大きな相違点が存在するようである。三木<sup>59)</sup>は20%マンニトール液を経心臓的に注入したラット眼を1~3分間後に摘出し、網膜毛細血管、脈絡膜毛細血管および網膜色素上皮を電子顕微鏡で観察し、血液網膜関門の主役をなす閉鎖結合は網膜毛細血管内皮細胞では解離していたが網膜色素上皮細胞では20%マンニトール液より浸透圧の高い2molラクタミド溶液注入によっても解離しておらず、網膜色素上皮細胞の閉鎖結合は網膜毛細血管内皮細胞の閉鎖結合に比較して血液浸透圧上昇に強い抵抗力を有するとしている。この網膜色素上皮細胞の閉鎖結合と網膜毛細血管内皮細胞の閉鎖結合との質的相違が  $\text{HCO}_3^-$  の透過性の相違に関与している可能性がある。

眼球常存電位を変化させうる生理学的要因として現在のところ細胞内 pH や低酸素状態などが下記の如くあげられている。 $\text{NaHCO}_3$  溶液はアシドーシスの補正に臨床応用されており、 $\text{NaHCO}_3$  負荷によって血液 pH の上昇、動脈血二酸化炭素分圧の上昇、細胞内 pH の低下などの変化が生じる<sup>65)</sup>。Singer ら<sup>66)</sup>によればヒトで7.5%  $\text{NaHCO}_3$  溶液 150~200ml を静脈内投与しても血液 pH の上昇は0.1程度であったとされ、中川ら<sup>61)</sup>によると脳外科手術を施行された20例において、7%  $\text{NaHCO}_3$  溶液 20ml を急速静脈内投与し、総頸動脈、椎骨動脈または浅側頭動脈における動脈血ガス分析を行ったところ、血液 pH は有意な増加を示したがわずか0.04の pH 上昇にとどまったという。瀬川<sup>17)</sup>によるとカエル網膜色素上皮-脈絡膜標本において脈絡膜側および視細胞側の浸漬液の pH を7.24から7.68へ変化させても TEP は影響を受けなかったとし、Steinberg ら<sup>67)</sup>もカエル網膜色素上皮-脈絡膜標本において脈絡膜側および視細胞側の浸漬液の pH を6.6から8.3へ変化させても TEP は影響を受けなかったとしたから、 $\text{NaHCO}_3$  溶液負荷による血液 pH の上昇は7%  $\text{NaHCO}_3$  応答には関与していないと考えられる。しかし細胞内 pH に関しては、 $\text{NaHCO}_3$  溶液負荷によって動脈血二酸化炭素分圧が上昇すると、二酸化炭素の細胞膜透過性は  $\text{HCO}_3^-$  より高いので二酸化炭素は容易に細胞膜を透過し細胞内 pH は低下することが知られている<sup>68)</sup>。Dawis ら<sup>69)</sup>はネコ動脈灌流眼

の網膜色素上皮の細胞内 pH を変化させ、細胞内 pH が下降する場合には眼球常存電位は一過性に減少の後に増大するとしているから、もし  $\text{NaHCO}_3$  溶液負荷によって正常者にくらべ糖尿病患者において何らかの機序で細胞内 pH がより下降するようなことが生ずるならば眼球常存電位の増大によって 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさが減弱する可能性がある。一方、低酸素状態も眼球常存電位を変化させうる生理学的要因とされており、Linsenmeier ら<sup>70)</sup>によるとネコでの動脈血酸素分圧の低下は眼球常存電位の増大をもたらしたとし、Marmor ら<sup>71)</sup>はヒトでの血液酸素飽和度の低下が眼球常存電位の増大をもたらしたとしている。すなわち組織への酸素供給の低下状態が眼球常存電位の増大をもたらすようにみえる。中川ら<sup>61)</sup>によると脳外科手術を施行された20例において 7%  $\text{NaHCO}_3$  溶液 20ml を静脈内に急速に投与し動脈血ガス分析を行ったところ、動脈血酸素分圧は 7%  $\text{NaHCO}_3$  溶液静脈内投与前に比べて有意な変動は示さなかったという。しかし  $\text{NaHCO}_3$  を負荷することによって血液 pH は上昇するが、血液 pH の上昇は酸素解離曲線の左方移動をきたし組織への酸素供給を低下させる。糖尿病患者では糖化ヘモグロビン増加によって酸素放出能が元来低下しているが、 $\text{NaHCO}_3$  を負荷することによってより組織への酸素供給を一層低下させることになる。よって糖尿病患者での 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさの低下は、組織への酸素供給の低下状態による眼球常存電位の増大によって生じている可能性もある。このように糖尿病患者での 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさの低下の具体的な原因として、脈絡膜循環障害、高浸透圧状態、 $\text{HCO}_3^-$  透過性亢進、細胞内 pH 低下、組織への酸素供給低下などが考えられた。

次に網膜症を有する症例におけるこれらの応答の異常検出率、その臨床応用の可能性について検討する。異常検出率を病期別にみると、7%  $\text{NaHCO}_3$  応答および  $O_1$  頂点潜時の異常検出率は 0 期においてすでに高く、さらに A I 期、A II 期、B I 期と病期を追うごとに高まり、 $\Sigma O$  の異常検出率は 0 期、A I 期および A II 期の間で有意差はみられず B I 期以上で病期とともに高まった (表 2)。また病期別平均値についてみると、7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさの平均値は病期を追うごとに低下し、 $O_1$  頂点潜時の平均値は 0 期、A I 期、A II 期、B I 期と病期を追うごとに延長したが B II 期での平均値は B I 期での平均値を越えて延長することはなく、 $\Sigma O$  の平均値は 0 期、A I 期および A II 期で一定の傾向を示さず B I 期以上の病期で低下した (図 8 C)。よってこれらの結果から 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答および  $O_1$  頂点潜時は網膜症を呈しない症例でも異常が検出され、進行した網膜症を持つ症例ではより高率により高度な障害が検出され、 $\Sigma O$  では A II 期以上に進行した網膜症を持つ症例で異常が高率に検出され、より進行した網膜症を持つ症例ではさらに高率に重篤な障害が検出されることが明らかにされた。7%  $\text{NaHCO}_3$  応答と  $O_1$  頂点潜時および  $\Sigma O$  との相関をみると、7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさと  $O_1$  頂点潜時は有意な ( $p < 0.01$ ) 負の相関を示し (図 9)、7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさと  $\Sigma O$  は有意な ( $p < 0.01$ ) 正の相関を示した (図 10)。この所見は糖尿病では網膜症病期に関係なく網膜内層障害が高度であれば網膜外層障害も高度である可能性が高いことを示す。しかし律動様小波が全く正常であるのに 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答がほとんど消失している症例やその逆の症例もわずかながら存在するから (図 9、図 10)、網膜内層か網膜外層の一方のみが著しく障害されている症例が少

数ながら存在すると推測される。以上を要約すると、網膜症症例において網膜内層障害が高度であれば網膜外層障害も高度である確率が高く、それらの障害の程度は網膜症病期の進行につれて著しい傾向があり、網膜症病期の進行につれてその異常検出率も高まるといえる。これらの結果と図 11 に示す異常例・正常例の分布図より、7%  $\text{NaHCO}_3$  応答と律動様小波の所見の組み合わせによって網膜症病期をある程度推測することが可能である。すなわち 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答、 $O_1$  頂点潜時および  $\Sigma O$  の 3 者のすべてが正常範囲内であれば網膜症が存在しないか、網膜症が存在しても A II 期以下の可能性が非常に高い。7%  $\text{NaHCO}_3$  応答のみが異常を呈するか、 $O_1$  頂点潜時のみが異常を呈する場合も A II 期以下の網膜症が存在するか網膜症が存在しない可能性が非常に高い。7%  $\text{NaHCO}_3$  応答および  $O_1$  頂点潜時の 2 者が異常を示せば、B I 期以上の網膜症が存在する確率が高い。7%  $\text{NaHCO}_3$  応答、 $O_1$  頂点潜時および  $\Sigma O$  の 3 者のすべてが異常を示せば、B I 期以上の網膜症が存在する可能性が高く、網膜症が A II 期以下である可能性は少ない。また B I 期以上の病期では少なくとも 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答と  $O_1$  頂点潜時の両者が異常を必ず示し、B I 期ではその半数に、B II 期ではその 3 分の 2 の症例に  $\Sigma O$  の異常を合併した (図 12)。

律動様小波と網膜症病期との関係については当教室の奥村<sup>6)</sup>による詳細な報告があり、これによると糖尿病患者 Scott 0 期 326 眼、Scott I 期 92 眼、Scott II 期 94 眼、Scott III 期 60 眼における  $O_1$  頂点潜時の各網膜症病期における平均値は Scott 0 期 15.2 msec、Scott I 期 15.4 msec、Scott II 期 15.7 msec、Scott III 期 16.4 msec であり、 $O_1$  頂点潜時の各網膜症病期における異常検出率は Scott 0 期 57.7%、Scott I 期 78.3%、Scott II 期 83.0%、Scott III 期 88.3% であり、 $\Sigma O$  の各網膜症病期における平均値は Scott 0 期 229.4  $\mu\text{V}$ 、Scott I 期 223.0  $\mu\text{V}$ 、Scott II 期 190.8  $\mu\text{V}$ 、Scott III 期 138.6  $\mu\text{V}$  であり、 $\Sigma O$  の各網膜症病期における異常検出率は Scott 0 期 15.6%、Scott I 期 21.7%、Scott II 期 28.7%、Scott III 期 66.7% であった。すなわち網膜症病期の進行とともに  $O_1$  頂点潜時延長および  $\Sigma O$  減弱の程度は著しくなり、両者とも異常検出率は病期の進行とともに高まり、いずれの病期においても  $O_1$  頂点潜時による異常検出率は  $\Sigma O$  による異常検出率よりも高く、早期発見には  $O_1$  頂点潜時延長を、重篤度の判定には振幅をそれぞれ指標とすべきであると結論した。本研究においても同様の傾向がみられており (表 2)、網膜症の早期発見には  $O_1$  頂点潜時延長が極めて有用であること確認されたが、本研究においてさらに同一被験者での 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答による異常検出率が  $O_1$  頂点潜時による異常検出率よりもわずかながら高かったから (表 2)、網膜症の早期発見には  $O_1$  頂点潜時延長に加えて 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答が極めて有用であることが判明した。また 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答と律動様小波を組み合わせて行うことによって網膜症病期のより適確な推定や、より正確な網膜機能評価を行うことが可能となった。この知見は白内障などのために眼底の詳細な観察が困難な症例における網膜症病期の推定に活用される。

網膜症の予後の推測は極めて重要であり、血糖コントロールや罹病期間が網膜症の予後を左右する重要な因子であることは多くの先人が指摘している。7%  $\text{NaHCO}_3$  応答、 $O_1$  頂点潜時および  $\Sigma O$  などの電気生理学的検査項目は検査時点での網膜機能を反映するのみならず、網膜症の予後にも大きく関与している可能性があり、その検証は重要である。網膜症の進行予知と律

動様小波に関しては次のような報告がある。Simonsen<sup>22)</sup>によると、非増殖性網膜症を呈する糖尿病患者のうち律動様小波の振幅が低下していた58眼のうち31眼(53.4%)が6~8年後に増殖性網膜症に進行したのに対し、律動様小波の振幅が低下していなかった129眼のなかで増殖性網膜症に進行した症例はわずか5眼(3.9%)にすぎなかったから、律動様小波の振幅低下が網膜症の予後推定に役立つとした。Bresnickら<sup>23)</sup>は糖尿病性網膜症を有する患者を経過観察し、律動様小波の振幅が低下していた群は正常であった群に比して網膜症が進行する率が10倍高かったことより、律動様小波の振幅低下が網膜虚血の定量的指標として網膜症の進行予知に有用であると述べた。また奥村<sup>9)</sup>は網膜症の進行の頻度と律動様小波異常について、ΣO 高度減弱群( $\bar{x}$ -3SD未満)ではO<sub>1</sub>頂点潜時高度延長群( $\bar{x}$ +3SDより延長)、ΣO 軽度減弱群( $\bar{x}$ -3SD以上 $\bar{x}$ -2SD未満)およびΣO 正常群( $\bar{x}$ -2SD以上)と比較してその罹病期間に関係なく網膜症病期の進行頻度は有意に高く、律動様小波の振幅ΣOがO<sub>1</sub>頂点潜時や罹病期間と比較してもより密接に網膜症の病期進行に関連しているという結論を得た。すなわちΣOが高度に低下した症例では網膜症が進行しやすく、律動様小波の振幅は網膜症の進行予知に有用であるという意見が多くみられる。もし網膜症の進行が推測可能であれば、糖尿病患者への網膜光凝術の適応時期や、白内障手術の適応時期、白内障手術時の眼内レンズの適応の有無、硝子体手術の適応などの決定に極めて臨床価値は高い。同一の糖尿病症例で7% NaHCO<sub>3</sub> 応答、O<sub>1</sub>頂点潜時およびΣOの三者を測定したのは本研究のみである。これらの症例の追跡調査を行えば、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答、O<sub>1</sub>頂点潜時およびΣOのいずれの指標が網膜症進行の予知に最も有用であるかが判明し、この点の解明は今後の重要な課題である。

次に糖尿病性網膜症と三種の薬物誘発応答に関して考察する。これまで7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が糖尿病における網膜色素上皮障害の早期検出に極めて有用であり、L/Dおよび7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を比較すると、両者とも網膜色素上皮機能検査としての意義を有するが、両者間には質的相違があり、糖尿病患者では網膜症の存在や血漿の高浸透圧状態の存在から考えてL/Dに比して7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の方がよりの確に糖尿病における網膜色素上皮障害をとらえることができることを述べた。当教室では7% NaHCO<sub>3</sub> 応答以外にも高浸透圧応答<sup>19)</sup>およびダイアモックス応答<sup>15)</sup>の2種の薬物誘発応答が開発されており、これらの三種のうちどの薬物誘発応答が糖尿病における網膜色素上皮障害の把握に適するかを明らかにすることが重要である。当教室における糖尿病患者の薬物誘発応答に関して次の報告がある。真館<sup>16)</sup>は糖尿病症例22例42眼において高浸透圧応答を測定し、高浸透圧応答の大きさの病期別平均値は正常対照群にくらべて0期においてすでに有意に低下し、網膜症の進行につれて高浸透圧応答の大きさの平均値はさらに低下したとし、また金子ら<sup>19)</sup>は糖尿病症例48例87眼において7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を測定し、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの病期別平均値は正常対照群にくらべて0期においてすでに有意に低下しており網膜症の進行につれてさらに低下したことを報告し、0期における両者の異常検出率(高浸透圧応答22.2%、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答31.7%)から7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が糖尿病における網膜色素上皮障害をより鋭敏にとらえることができると推論した。しかし同一の糖尿病患者群における三種の薬物誘発応答の検討は従来までなく、本研究においてはじめて着手された。

糖尿病症例36例66眼(0期15眼、AⅠ期3眼、AⅡ期30眼、BⅠ期15眼、BⅡ期3眼)において、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答および高浸透圧応答の大きさの網膜症病期別平均値は両応答ともに網膜症病期の進行につれて低下し(図13A、図13B)、その異常検出率も網膜症病期の進行につれて高まり(表3)、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさと高浸透圧応答の大きさは有意な(p<0.01)正の相関を示した(図14)から、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答および高浸透圧応答の異常に反映される網膜色素上皮障害の程度はほぼ消長をともにするようであり、網膜症病期の進行につれてその障害の程度も高まると考えられる。しかし下記のように7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は高浸透圧応答の単なる代用ではない。すなわち7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさの平均値はすべての病期において正常下限を下まわったのに対し、高浸透圧応答の大きさの平均値はBⅠ期およびBⅡ期においてのみ正常下限を下まわり(図13B)、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の異常検出率(全66眼中54眼、81.8%)は高浸透圧応答の異常検出率(全66眼中25眼、37.9%)をはるかに凌駕し、しかも7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は0期からすでに高頻度に異常を呈し、BⅠ期およびBⅡ期の全例で異常を呈したのに対し、高浸透圧応答は0期およびAⅠ期の18眼全例で正常範囲内にあり、網膜症病期の進行につれてその異常検出率は高まり、BⅡ期に到ってはじめて全眼で異常を呈する(表3)など、高浸透圧応答にくらべて7% NaHCO<sub>3</sub> 応答がより高感度に網膜色素上皮障害を検出した。一方ダイアモックス応答の大きさの網膜症病期別平均値はすべての病期において正常範囲内にとどまり(図13C)、ダイアモックス応答の大きさの平均値は網膜症病期間で有意に相違せず、網膜症病期とダイアモックス応答の大きさの平均値との間に一定の傾向はみられなかった。ダイアモックス応答の異常検出率は19.7%(全66眼中13眼)にとどまり、網膜症病期間で有意には相違しなかった。また7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさとダイアモックス応答の大きさの間および高浸透圧応答の大きさとダイアモックス応答の大きさの間には有意な相関はなかった(図15、図16)。従って糖尿病においてダイアモックス応答の異常として検出される網膜色素上皮障害は7% NaHCO<sub>3</sub> 応答および高浸透圧応答の異常として検出される網膜色素上皮障害とは質的に大きく相違すると考えられる。

このように三種の薬物誘発応答の中では7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が糖尿病における網膜色素上皮障害の早期発見に最も有用であることが明らかになった。また検査時の安全性において、真館によるとヒトへの20% マンニトール液(2.7ml/kg、0.15ml/kg/min)静注終了時の血漿浸透圧上昇は約20mOsmolであるというから<sup>22)</sup>、糖尿病症例において高浸透圧応答の検査時に被検者の血漿浸透圧が亢進する可能性がある。血漿浸透圧が340mOsmol以上になると意識障害を起し、370mOsmol以上では昏睡状態になるという<sup>24)</sup>。従って著明な高血糖が存在すると思われる糖尿病症例においては高浸透圧応答惹起の目的で高浸透圧剤を投与することは糖尿病のコントロール上では望ましいことではない。また血糖値が高くすでに高浸透圧状態である糖尿病症例では網膜色素上皮機能障害がなくても高浸透圧負荷によって誘発される高浸透圧応答は異常をきたしうると考えられる。この欠点を回避できる薬物誘発応答としても7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は糖尿病における網膜色素上皮機能検査に安全かつ有用といえる。

前述の如く、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は主として脈絡膜側HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度上昇によって誘起される網膜色素上皮細胞のアピカル膜の脱

分極に由来する<sup>13)</sup>。一方高浸透圧応答は網膜色素上皮をはさんで脈絡膜側が網膜側に比して高い浸透圧勾配が形成されることによって誘起される網膜色素上皮の主にベーサル膜の過分極に由来し<sup>13)</sup>、ダイアモックス応答はアセタゾラミドの網膜色素上皮アピカル側への作用によって誘起されるベーサル膜の過分極に主に由来する<sup>15)</sup>。このように当教室にて発見された三種の薬物誘発応答は同じく網膜色素上皮障害検出の手段として有用であるが、それぞれの発生機序の相違から、これら三種の応答間には質的相違が存在すると考えられる。しかし7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の大きさと高浸透圧応答の大きさとの間には正の相関が認められた(図14)。この理由の一つとして、正常ヒト血漿浸透圧に比して約4倍の浸透圧を持つ7% NaHCO<sub>3</sub> 溶液の静注を必要とする7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が高浸透圧応答の性質も合わせもつ可能性が高いことがあげられる。瀬川<sup>16)</sup>は血漿浸透圧にはほぼ等しい1.4% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(浸透圧実測値  $0.30 \times 10^3 \text{mOsmol/kg}$ )を3.33ml/kgの割合で20分間静注することによって平均11.3%のEOG 振幅の減少を認めたことから、浸透圧作用によらないNaHCO<sub>3</sub> の作用のみによる応答の存在をまず明らかにした。次に瀬川<sup>16)</sup>は同一被験者において7% NaHCO<sub>3</sub> 応答および7% NaHCO<sub>3</sub> 溶液と同じ浸透圧を有する果糖8%・マンニトール12% 混合水溶液(浸透圧実測値  $1.33 \times 10^3 \text{mOsmol/kg}$ )を0.83ml/kgの割合で5分間静注することによってそれぞれ平均21.2% および8.2%のEOG 振幅の減少を認め、両者間に有意差を認めたことから、すなわち高浸透圧溶液である7% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(浸透圧実測値  $1.33 \times 10^3 \text{mOsmol/kg}$ )を静注して得られる7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は、単なる高浸透圧応答とみなされるべき現象ではなく、また単なるNaHCO<sub>3</sub> そのものによって誘起された応答とみなされるべき現象でもなく、両者がともに関与することによって発現する応答であると結論している。

糖尿病においてなぜ7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が減弱するかについては前項で考察した。糖尿病における高浸透圧応答減弱の機序としては、網膜側の血管透過性が糖尿病によって亢進しているために、高浸透圧剤負荷によって本来形成されるべき網膜色素上皮をはさんだ脈絡膜側と網膜側との間の高い浸透圧勾配が形成されにくいことがまずあげられる。また高浸透圧応答は網膜色素上皮細胞の主にベーサル側の活動を反映するから、糖尿病において生じることがあるといわれる網膜色素上皮細胞基底膜の肥厚<sup>60)75)</sup>、基底陥入の増加<sup>29)31)</sup>、これによる表面積および色素透過性の著増が網膜色素上皮細胞のベーサル側の活動に影響している可能性もある。

ダイアモックス応答の異常検出率は三応答中で最も低かった(表3)。ダイアモックス応答は糖尿病症例の19.7%の眼に異常を検出したから、これらの眼では7% NaHCO<sub>3</sub> 応答や高浸透圧応答で検出される網膜色素上皮障害とは異質であるとしても網膜症病期に依存しない何らかの網膜色素上皮障害が存在すると考えられる。ダイアモックス応答が網膜色素上皮のどのような異常をとらえているかは推測の域を出ないが、ダイアモックス応答が異常を呈する疾患として Stargardt-黄色斑眼底<sup>76)</sup>、中心性漿液性網脈絡膜症および豹紋状眼底を呈する強度近視<sup>21)</sup> など眼底後極部に依存する疾患が多いことから、ダイアモックス応答の異常は眼底後極部における網膜色素上皮の障害をとらえている可能性が高い。また河崎ら<sup>77)</sup>の網膜色素上皮におよぼす網膜光凝固術の影響を調べた報告においても、アルゴンレーザー汎網膜光凝固術(照射サイズ400 $\mu\text{m}$ 、照射時間0.2秒、出力

0.2~0.4ワット、照射数846~938発)を施行されたヒト糖尿病性網膜症眼ではダイアモックス応答はほとんど変化しなかったが、サル眼底後極部(4~6乳頭径)に局限して網膜光凝固術を施すとダイアモックス応答が減弱したとしており、この事実はダイアモックス応答の異常は後極部の網膜色素上皮の障害をとらえているという考えを支持する。また岡野は蛍光眼底造影検査によって糖尿病性網膜症例497眼中6眼の黄斑部に網膜色素上皮症の発症を認め、これらの症例における色素沈着と色素脱出の所見が網膜光凝固術々後の陳旧性の光凝固斑周囲の所見に類似し、障害部位も同じ深さであると報告したから、光凝固斑周囲に出現する障害に類似の障害が糖尿病の網膜後極部にも生じており、この障害またはこの障害の前駆段階をダイアモックス応答をとらえている可能性もあろう。岡野はこの網膜色素上皮症の発症の原因として糖尿病性の脈絡膜障害をあげており、この脈絡膜障害に起因する網膜色素上皮障害をダイアモックス応答をとらえている可能性もある。脈絡膜障害と黄斑部疾患の間には強い関連があり、例えば限局性の網膜脈絡膜の変性萎縮のうち、後極部に頂点を有し周辺部に向け底辺を有する三角形の萎縮は三角症候群と呼ばれ、主に短後毛様動脈の閉塞による局所性脈絡膜循環障害とされている<sup>88)</sup>。小林ら<sup>78)</sup>は三角症候群と思われる39例中7例に中心性網膜炎の既往と8例に黄斑部病変の合併を報告し、これらの合併症の発症機序の一つとして局所性脈絡膜循環障害があると推察した。また中心性網膜炎を発症した10年後に地図状脈絡膜炎を発症した症例も報告されている。糖尿病性の網膜色素上皮症も含めてこれらの黄斑部疾患は視力予後に極めて大きく関与し、もしダイアモックス応答が主に後極部に依存し、後極部における脈絡膜循環障害や糖尿病性の網膜色素上皮症を検出しようなら、ダイアモックス応答は網膜症病期とはただちには相関しない後極部の糖尿病性変化(いわゆる糖尿病性黄斑症)の予後推定や黄斑部機能に深く関連する視機能(視力など)の予後推定に役立つ可能性があると考えられ、本研究の対象症例の眼底所見や視力の経過の観察を今後の課題としたい。

糖尿病における薬物誘発応答の臨床応用として、本研究における7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と高浸透圧応答の所見を用い、網膜症病期をある程度推測することが可能である。すなわち7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が異常を呈する症例は0期からB II期の多岐にわたるが、高浸透圧応答が異常を呈する症例はすべてA II期またはこれ以上の重篤な網膜症をもつ症例に限られた。またB I期では半数以上で、B IIでは全例で高浸透圧応答と7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の両者が異常を呈した。B I期以上の網膜症をもつ症例では全例で7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が異常を呈したから、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が正常範囲内であれば網膜症病期はA II期以下である可能性が高く、A I期以下の網膜症をもつ症例では全例で高浸透圧応答が正常範囲内にあったから、高浸透圧応答が異常を示せばA II期以上の網膜症を有する可能性が高いといえる(図17)。7% NaHCO<sub>3</sub> 応答のみが異常値を示した7% NaHCO<sub>3</sub> 応答異常型の割合は、網膜症病期が進行するにつれ低下する傾向にある。また7% NaHCO<sub>3</sub> 応答・高浸透圧応答異常型はA II期以上の網膜症をもつ症例に限られ、その割合は網膜症病期が進行するにつれ増加する(図18)。

次に糖尿病性網膜症における一般臨床検査値の意義に関して考察する。糖尿病性細小血管症の発生や増悪が糖尿病の治療ならびにその良否に影響されるか否かについてはこれまで議論の

あったところであるが、Engerman ら<sup>79)</sup>、Hardin ら<sup>80)</sup>や福田ら<sup>81)</sup>が主張するごとく、血糖コントロールの良否が糖尿病性網膜症の発症や、増悪の基本的要因であることが近年の大勢の見解である。ただし日常臨床において、血糖コントロールが良好であっても糖尿病性網膜症が発症する症例や長期間にわたり血糖コントロールが不良であっても糖尿病性網膜症の発症をみない症例もしばしば経験する。これらの症例においては血糖コントロール不良が糖尿病性網膜症の発症や増悪の直接の原因となっているのみならず、血糖コントロールによって二次的に原因因子が増悪し、これも加わって、糖尿病性網膜症の発症や増悪を左右している可能性も否定できない。この二次的な原因因子として、血液凝固亢進、線溶能低下、赤血球異常や脂質代謝異常などがあげられている<sup>82)</sup>。本報ではこれらの糖尿病性網膜症の発症・増悪の原因因子のうち、直接の原因因子であろう血糖のコントロール状態 (FBS, HbA<sub>1c</sub> および HbA<sub>1c</sub>) および二次的な原因因子であろう凝固線溶因子 (フィブリノーゲン, FDP, PT, APTT, AT III, プラスミノーゲンおよび  $\alpha_2$ PI) や脂質代謝 (TC, FC, TG, リン脂質, NEFA, カイロミクロン, VLDL, LDL, HDL, apo A-I, apo A-II, apo B, apo C-II, apo C-III および apo E) などについて検討し、対象症例の一部において高血糖のみならず軽度の凝固線溶異常および高度の脂質代謝異常を認める結果を得た (表 4)。高度の脂質代謝異常は単独でも毛細血管の硬化性変化の要因になるといわれており、加えて凝固線溶系にも異常をきたすため、糖尿病患者における高度の脂質代謝異常の合併は、微小血栓形成やそれに引き続き生ずる毛細血管床閉塞形成を助長し、糖尿病性網膜症の増悪に大きく関与している可能性が考えられる。

FBS, HbA<sub>1c</sub> および HbA<sub>1c</sub> は対象 66 名のそれぞれ 93.9%, 39.4% および 66.7% において正常上限を越えて上昇し、それぞれの平均値も正常上限を越えて上昇していた (表 4)。網膜症病期との関係については、FBS と網膜症病期との間には相関はみられず、HbA<sub>1c</sub> および HbA<sub>1c</sub> の平均値は 0 期, A 期, B 期と網膜症が重篤になるほど高値をとったが、これらの 3 病期群の間で有意には相違しなかった。HbA<sub>1c</sub> および HbA<sub>1c</sub> などの糖化ヘモグロビンは過去数週間から 2 カ月にわたる血糖値の平均値に相関し、採血時の血糖値の影響を受けず、FBS に比較して血糖コントロールのよりよい指標になるといわれている。Chase ら<sup>83)</sup> は糖尿病患者 230 名について網膜症を 6 段階に分類し HbA<sub>1c</sub> との関連を調べ、網膜症の病期が進行している症例ほど HbA<sub>1c</sub> は高値をとったが、本報の結果同様に HbA<sub>1c</sub> の平均値と網膜症との間には有意な相関はなかったという。しかし McCance ら<sup>84)</sup> は糖尿病患者 216 名について同様な調査を行ない、網膜症の病期と HbA<sub>1c</sub> は有意に相関するとし、当教室の米村ら<sup>85)</sup> も糖尿病患者 38 名について HbA<sub>1c</sub> を測定し、検眼鏡的に網膜症を呈する群 (14 名) では網膜症を呈さない群 (24 名) に比して、HbA<sub>1c</sub> の平均値は有意に高かったと報告した。前述のように糖尿病性網膜症の発症・増悪には血糖コントロールの良否が大きく関与するようであるが、このように網膜症の病期とその時点での血糖コントロール状態との関係については定説をみない。しかし高血糖状態が長期にわたり持続すれば網膜症が増悪することは事実であり、血糖コントロール不良の糖尿病患者の網膜には次のような病理組織学的変化が生じる: まず初期変化として網膜血管基底膜の肥厚と周辺細胞の変性および壊死があげられている。また近年ではこれらの病理組織学的初期病変

に先だって、血管内皮細胞の機能的および器質的異常が示されている<sup>86)</sup>。網膜血管は脈絡膜血管とは異なり脳血管と同様に隣り合う血管内皮細胞間に閉鎖結合があり血管内皮細胞は互いに強く接着しているため直径約 5nm の微細粒子さえも通さず<sup>87)</sup>、血管内皮細胞の飲小胞による物質能動輸送は極めて少なく<sup>88)</sup>、また毛細血管の最外層基底膜の外側はグリッパ細胞の胞体または突起で完全に包まれて網膜神経要素と隔たれているので、網膜血管から血中成分が網膜内に漏出しないような血液網膜関門が存在する。しかし糖尿病状態では早期より血管内皮細胞間の閉鎖結合を介しての輸送 (junctional transport) や血管内皮細胞の飲小胞による輸送 (vesicular transport) の亢進がみられる<sup>87)</sup>。Cunha-Vaz ら<sup>89)</sup> は糖尿病患者で、Waltman ら<sup>90)</sup> はストレプトゾトシン糖尿病ラットでそれぞれ硝子体蛍光測定法を用いて糖尿病性の眼底変化が出現する前に血液網膜関門の破壊があることを報告し、石橋ら<sup>91)</sup> はストレプトゾトシン糖尿病ラットを用いて電子顕微鏡的に検討し、ストレプトゾトシン投与開始後 3 カ月以上経過したラット網膜血管で基底膜におけるエラスチン様物質およびコラーゲン様物質の出現、基底膜の肥厚、周辺細胞の変性などの所見を報告した。加えて糖尿病患者の血管内皮細胞における飲小胞および胞体突起の増加、空胞の形成などを検証し、血管内皮細胞を介しての透過性亢進を示唆した。また石橋ら<sup>92)</sup> は糖尿病患者において網膜毛細血管に凝集した血小板、フィブリン、赤血球による微小血栓形成が存在することも電子顕微鏡的に報告した。Ashton<sup>93)</sup> や Kohner ら<sup>94)</sup> によると糖尿病患者における微小血栓形成は小血管管の出現以前にみられるという。この糖尿病における微小血栓形成の成因として、血糖コントロールが不良であること以外に血液凝固亢進、線溶能低下や脂質代謝異常の合併など様々な要因が考えられている。

糖尿病における微小血栓形成の成因として第一に糖尿病状態での血小板凝集能の亢進があげられる。血小板凝集は ADP, トロンビン, エピネフリン, コラーゲンなどの物質によって惹起されるが、糖尿病動物モデルにおいて血小板凝集能の著しい亢進が多く研究者によって報告され、糖尿病患者においても血小板凝集能亢進の報告は多い<sup>95)~101)</sup>。Heath ら<sup>95)</sup> が重症の網膜症を有する糖尿病症例での血小板凝集能の亢進を指摘し、本邦でも磯貝ら<sup>96)</sup> が対照群に対する糖尿病群における血小板凝集能の有意な亢進を、忍足ら<sup>97)</sup> が Scott III b~IV 期での血小板凝集能の著明な亢進を、安永ら<sup>98)</sup> は糖尿病症例のコントロール不良群や網膜症進行群での血小板凝集能の亢進を報告している。また糖尿病における血小板凝集能亢進について Colwell ら<sup>99)</sup> は糖尿病患者の血漿中に血小板凝集能亢進物質があるとし、Garg ら<sup>100)</sup> は巨大血小板 (幼若血小板) の増加を、Bridges ら<sup>101)</sup> は血小板粘着能亢進を、Jones ら<sup>102)</sup> は血小板寿命の短縮と血小板産生亢進状態を、Porta ら<sup>103)</sup> は増殖糖尿病性網膜症を合併している患者においてより血小板変形能が増強していることを報告し、糖尿病における血小板凝集能亢進の原因として血小板自体の機能亢進をあげた。これらの糖尿病における血小板凝集能の亢進を裏付ける報告として、石橋ら<sup>90)</sup> は電子顕微鏡的にストレプトゾトシン糖尿病ラットの網膜血管において活性化血小板を認めている。

このように糖尿病状態での血小板凝集能の亢進を支持する報告は数多い。この血小板凝集能の亢進に加え、微小血栓形成の成因として第二に凝固線溶能の異常があげられる。Ferguson ら<sup>104)</sup> は糖尿病患者の放射性同位元素標識によって測定された

フィブリノーゲンの半減期の有意な短縮およびフィブリノーゲン値の有意な増加を報告した。本報の結果では、フィブリノーゲン値は66眼中60眼(90.9%)で正常範囲内にとどまったが、B期の4眼で正常上限を凌駕し(表4)、フィブリノーゲン値の平均値はB期では0期およびA期に対し有意に( $p < 0.01$ )高値を示し、網膜症が重篤になるほど高値をとる傾向にあると考えられる。またFDPはフィブリンの分解によって生じる物質であり、播種性血管内凝固症候群などの疾患で出現し、FDP高値は体内のフィブリン量の増加や線溶亢進のどちらかまたは両者を意味する。FDPは網膜症を合併しない症例では全例が正常範囲内にとどまったが、網膜症を合併する症例では網膜症を合併しない症例に比し有意に( $p < 0.01$ )高値を示し、A期の33眼中4眼(12.1%)、B期の18眼中4眼(22.2%)で正常上限を上回り、しかもB期のFDPの平均値は0期およびA期に対し有意に( $p < 0.01$ )高値を示した(表4)。すなわち本研究ではFDPは網膜症が重篤になるほど高値をとったことより、フィブリンによる微小血栓形成が進行した網膜症を呈する網膜ではより多く生じていると推論される。一方APTTは内因性血液凝固因子の欠損または減少で、PTは外因性血液凝固因子の欠損または減少でそれぞれ延長し、それらの延長は凝固能の減弱を意味する。本研究ではAPTTは全例で正常範囲内にとどまり、PTが延長する症例はなかったが、66眼中14眼でその凝固時間は短縮していた(表4)。ATⅢはトロンビン(Ⅱa因子)、Ⅱa因子およびⅡa因子などと結合しその活性を低下させ、血液凝固抑制に働くが、Cerielloら<sup>109</sup>によると糖尿病患者のATⅢ活性は有意に減弱し、これは血栓の大型化を助長するという。また辻ら<sup>100</sup>は正常ヒト血漿にブドウ糖を添加すると糖化によってATⅢとヘパリンとの結合が阻害され、ATⅢ活性が低下することを報告し、加えて糖尿病患者14例においてHbA<sub>1c</sub>とATⅢ活性は有意に負の相関を示したとしている。本研究においてもATⅢ活性の平均値は0期、A期、B期と網膜症が重篤になるほど低値をとった(表4)。 $\alpha_2$ PIは直接プラスミンのフィブリン溶解作用を阻害し、加えてフィブリンとプラスミンの結合を阻害するので、線溶阻止に働く。本研究においてはプラスミン活性および $\alpha_2$ PI活性は66眼中それぞれ62眼(93.9%)および64眼(97.0%)で正常範囲内にあり、プラスミン活性および $\alpha_2$ PI活性と網膜症病期との間に相関はみられなかった(表4)。すなわち本研究の対象症例において著明な線溶能の低下はみられなかったが、重篤な網膜症を合併する症例においてフィブリン塊の原材料となるフィブリノーゲンやフィブリン塊の分解産物であるFDPが高値をとったことから(表4)、これらの症例において明らかに凝固能の亢進をきたしており、網膜症の増悪にフィブリンからなる微小血栓が関与している可能性も考えられる。これを支持する報告として福田<sup>105</sup>は網膜症の増悪の時期の直前にフィブリノーゲン著増、凝固能亢進、線溶能低下が先行することを報告した。Bensoussanら<sup>106</sup>は血小板の血管内皮下への粘着を促進することによって凝固を増強させるvon Willebrand因子(Ⅷ因子)が糖尿病患者で増加し、増殖糖尿病性網膜症を合併している症例でさらに増加していることを報告し、Almerら<sup>107</sup>は糖尿病患者での血管内皮細胞のプラスミンノーゲンアクチベーターの産生低下を報告している。これらに加えてさらなる微小血栓形成の成因として赤血球の異常があげられている。赤血球の変形能はミリポアフィルターまたは毛細管を通過する時の抵抗によって測定されるが、糖尿病患者の

赤血球変形能は20~50%低下しているという。赤血球変形能の低下の原因としては、赤血球内粘度や赤血球膜粘度の増加、赤血球膜蛋白の糖化<sup>108</sup>、糖化ヘモグロビンの結合<sup>109</sup>などが考えられている。さらに糖尿病患者では赤血球が大きい凝集塊を形成しやすい<sup>110</sup>ので、これらの変形能が低下した赤血球や凝集塊は毛細血管を閉塞したり、血管内皮細胞を傷害する可能性がある。加えて糖尿病患者では対照群に比して血漿粘度は約10~15%、全血液粘度は約25%高いという。血漿粘度上昇の原因としては、高分子量の血漿蛋白の存在、全血液粘度上昇の原因として赤血球の変形能低下や凝集塊の存在があげられている。これらの赤血球の異常も含めた糖尿病患者での血液凝固系の異常を裏付ける報告として、Tropeら<sup>111</sup>は糖尿病患者において全血液粘度、血漿粘度、フィブリノーゲンおよび網膜毛細血管床閉塞領域のそれぞれの高い相関関係を認めている。

一方糖尿病では高脂血症が高頻度で合併し、高脂血症は動脈硬化症の明らかな危険因子である<sup>112</sup>。高脂血症による動脈硬化症は、比較的大口径や中口径の弾性型および筋型動脈における内膜のアテローム硬化、内膜肥厚、内腔狭窄および中膜の肥厚や石灰化を指し、臨床では大動脈瘤、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞などの成因となり、糖尿病患者ではこれらの疾患の合併頻度は高い<sup>113</sup>。一方、糖尿病における網膜動脈硬化所見については、中膜平滑筋細胞周囲の基底肥厚および外膜細網繊維の増殖がみられ、脂質沈着に基づくアテローム硬化が生ずることは極めてまれであるという意見もあるが、Friedenwald<sup>114</sup>は60 $\mu$ m程度の網膜細動脈にもアテローム硬化がひろく生ずるとし、Yanoffら<sup>115</sup>は白鞘を有する網膜細動脈あるいは白線化した網膜細動脈にアテローム硬化所見がみられたとしている。また電子顕微鏡による病理組織学的検討や蛍光眼底検査により、硬化所見が網膜細動脈壁だけでなく網膜および視神経乳頭内の毛細血管にもみられることが判明しており、これらの変化は網膜細動脈の変化よりも早期に現れるという<sup>116</sup>。すなわち網膜毛細血管も大動脈と同様に血管の硬化性変化が生じうる。この毛細血管硬化は、その病理組織学的変化において糖尿病性網膜症に類似し、初期には周辺細胞の変性、基底肥厚のみにとどまり内皮細胞間の閉鎖結合は保たれる。ついで進行につれグリア細胞の突起が毛細血管の最外層基底肥厚を貫き毛細血管内腔にも侵入し、周辺細胞と内皮細胞の変性や崩壊がみられる。終局としては周辺細胞と内皮細胞が変性崩壊し、毛細血管内腔と周辺細胞および内皮細胞がグリア細胞の突起の侵入によって置換され、毛細血管内腔の閉塞もみられるという<sup>116</sup>。このような毛細血管の硬化性変化は内腔閉塞の要因となり、それは高脂血症単独でも生じる。したがって糖尿病患者における高頻度の高脂血症の合併は、糖尿病性網膜症における微小血栓形成やそれに引き続き生ずる毛細血管床閉塞形成を助長し、糖尿病性網膜症の増悪に大きく関与している可能性が考えられる。すなわち脂質代謝異常は、前項の血小板凝集能の亢進や凝固線溶の異常に加え、第三の微小血栓形成の成因と考えられる。一般に糖尿病では高TC血症、高TG血症、高LDL血症および低HDL血症やApo B、C-II、C-IIIおよびEの高値などの種々の脂質代謝異常が合併する<sup>117</sup>。本研究においても、ほぼ同様に高TC血症、高FC血症、高TG血症、高LDL血症、高VLDL血症および低HDL血症やApo B、C-IIおよびC-IIIの高値などの脂質代謝異常がみられた(表4)。

血中コレステロール濃度と動脈硬化性疾患の発症率の間には

正の相関が認められており、この正の相関は血中 LDL 濃度を使用するとさらに強くなる。LDL はコレステロールを末梢組織に運搬、供給する重要な役割を担っているリポ蛋白である反面、過剰の LDL や LDL の代謝異常は末梢組織へのコレステロールの沈着を促し動脈硬化を惹起するので、動脈硬化惹起性リポ蛋白の一つと考えられている。本研究では TC および FC の両者とも正常下限を下回った症例は 1 例もなく、それぞれ 66 眼中 14 眼 (21.2%) および 66 眼中 28 眼 (42.4%) で正常上限より高値であった (表 4)。LDL も正常下限より低値であった症例は 1 眼のみで、66 眼中 16 眼 (24.2%) で正常上限より高値であり (表 4)、本研究では糖尿病患者に高コレステロール血症および高 LDL 血症が高頻度で合併しているといえる。動脈硬化の基本的変化は、平滑筋細胞の増殖、細胞間質の増加および細胞内外へのリン脂質やコレステロールエステルを主とする脂質の沈着であり、高コレステロール血症および高 LDL 血症の存在はそれだけで血管の硬化性変化を惹起すると考えられている。糖尿病状態では透過性亢進に代表される内皮細胞傷害が根底にあるため、これに高コレステロール血症および高 LDL 血症が高頻度に合併すれば、高脂血症単独で生じる血管の硬化性変化よりも容易に硬化性変化が生じるはずであり、加えて糖尿病によってもたらされる次に述べるような様々な硬化性変化の危険因子が存在し、それらも複合的、相乗的に関与して、硬化性変化そして網膜虚血を助長し、糖尿病性網膜症を増悪させるものと考えられる。

糖尿病状態では VLDL から異化される LDL の産生が増加し、加えてインスリン欠乏状態による LDL レセプター活性の低下のため LDL の末梢細胞への取り込みは低下し高 LDL 血症を合併する<sup>119)</sup>。しかも単に血中の LDL 濃度が高いのみでなく、血管内皮細胞の傷害因子である変性 LDL、すなわち不可逆的に糖化され LDL レセプターで認識されない糖化 LDL<sup>119)~122)</sup>が血中に増加する。LDL は血漿と間質液間を常に相互移行しており、間質液中では血中の約 1/10 の濃度で存在するが、糖尿病などで血管内皮細胞が傷害された環境下では間質液中の LDL 濃度はより上昇し<sup>123)</sup>、間質液中の LDL は非常に変性しやすいことも知られており、糖尿病患者においては変性 LDL が生じやすい条件が重なり、増加した変性 LDL はマクロファージに取り込まれ硬化性変化を助長すると考えられる。及川ら<sup>124)</sup>は糖尿病患者において血糖の上昇とともに糖化 LDL が増加することを確認している。一方 LDL にも血小板由来増殖因子、トロンピン、マクロファージ由来増殖因子などと同様の血管硬化増悪因子である平滑筋増強作用があるが、とくに糖尿病患者ではその作用が一段と強いとされ、糖尿病患者での高 LDL 血症の合併は平滑筋増殖作用から考えても変性 LDL の増加から考えても血管硬化に大きな影響をおよぼしているものと考えられる。

本研究では TG は正常下限より低値であった症例は 1 例もなく、66 例中 9 例 (13.6%) で正常上限より高値であり、0 期、A 期、B 期における TG の平均値は網膜症が重篤になるほど高値をとった (表 4)。VLDL は正常下限より低値であった症例は 2 例のみで、66 例中 36 例 (54.5%) で正常上限より高値であり、しかも全症例の平均値は正常上限を凌駕して上昇しており、VLDL の平均値は網膜症を合併する症例では合併しない症例に比し有意に ( $p < 0.05$ ) 高値を示した (表 4)。すなわち重篤な網膜症を合併する症例ほど高 VLDL 血症および高 TG 血症を

合併している割合が高いといえる。インスリンは脂肪細胞に対して強い抗脂肪分解作用を持つと同時に脂肪細胞に働いてリポ蛋白リパーゼの合成を促進させる作用を有する。しかし糖尿病状態ではインスリン抵抗性によりインスリンのこれらの作用は失われ<sup>118)</sup>、末梢の脂肪組織での脂肪分解が亢進し NEFA の動員が高まる。この NEFA は肝臓に運ばれて取り込まれ、肝臓での VLDL の合成・分泌の増加を引き起こし、高 VLDL 血症の原因となる<sup>118)</sup>。また VLDL は末梢組織でリポ蛋白リパーゼの作用を受け TG が加水分解され脂肪酸として利用されるが、インスリン抵抗性によって生じるリポ蛋白リパーゼ量およびその活性の低下は VLDL からの TG 除去を遅延させ、これもまた高 TG 血症の一因となる<sup>125)</sup>。一方カイロミクロンは食事性の外因性脂肪であり VLDL と同様に末梢組織で脂肪酸として利用されるが、リポ蛋白リパーゼ活性の低下によりカイロミクロンの異化障害を生じ、TG に富むカイロミクロンの増加は高 TG 血症を助長する<sup>126)</sup>。糖尿病状態での TG に富んだリポ蛋白の増加は、糖化ヘモグロビンの増加、血中無機リン酸濃度と赤血球内 2,3-ジホスホグリセリン酸濃度の変動とともにヘモグロビンの組織への酸素放出能を低下させる<sup>126)</sup>ため、糖尿病患者での網膜組織の虚血を助長し、網膜症をさらに増悪させていると考えられる。

本研究における HDL は 66 例中 18 例 (全体の 27.3%, 0 期の 0%, A 期の 30.3%, B 期の 44.4%) で正常下限より低値であり、HDL の平均値は 0 期、A 期、B 期と網膜症が重篤になるほど低値をとり、B 期および A 期では 0 期に比し有意に低かった (表 4)。すなわち重篤な網膜症を合併する症例ほど低 HDL 血症を高頻度に合併している割合が高いといえる。石川<sup>127)</sup>は糖尿病患者 (Scott 分類にて 0 期 55 例、I 期および II 期 26 例、III 期 16 例、IV および V 期 8 例) で HDL を測定し、健康者 60 例と比較したところ、本研究の結果と同様に、HDL は健康者に比し 0 期では有意差はみられなかったが、I 期および II 期では有意に低下し病期の進行につれてさらに低下を示したと報告している。木畑ら<sup>128)</sup>も Scott 分類にて 0 期 77 例、I 期 25 例、II 期 26 例、III 期および IV 期の 10 例で HDL を測定したところ、網膜症の進行につれて HDL は減少傾向を示し、Scott III 期および IV 期の各 10 例では 0 期、I 期および II 期に比し有意に低下し、とくに Scott II 期以上で尿蛋白陽性の症例では著しく低下したと報告している。HDL は血管壁から余剰のコレステロールを肝臓に逆転送する働きを持つリポ蛋白であり<sup>127)</sup>、その血中レベルの低下は動脈硬化の重要な危険因子であるとされている。Badimon ら<sup>129)</sup>は高コレステロール食で飼育して動脈硬化を発症させたウサギにおいて、HDL を静脈内投与し動脈硬化の進展抑制とともに動脈硬化病変の退縮を起こすことができることを報告した。糖尿病患者ではインスリン抵抗性によりリポ蛋白リパーゼ活性が低下し、VLDL から HDL の生成の減少をきたして低 HDL 血症をきたす<sup>130)</sup>。加えて糖化された HDL が増加しており、この糖化 HDL は機能的に HDL と異なっているため抗動脈硬化的に作用しにくいとの報告<sup>131)132)</sup>もある。すなわち糖尿病患者における高頻度の低 HDL 血症の合併は動脈硬化をより進展させる大きな要因となる。

HDL はリポ蛋白粒子の中では最も小さい粒子集団であり、その約 50% がアポ蛋白に占められており、主要アポ蛋白である apo A-I、A-II 以外に Apo E および C 群も有する。本研究における apo A-I は 66 例中 10 例 (全体の 15.2%, 0 期の

0%, A期の40.0%, B期の33.3%)で正常下限より低値であり, apo A-Iの平均値は0期, A期, B期と網膜症が重篤になるほど低値をとり, B期ではA期および0期に比し有意に低かった(表4). apo A-IIの平均値は網膜症が重篤になるほど低値をとり, apo A-IIの平均値はB期ではA期に比し有意に低かった(表4). apo Eの平均値は網膜症を合併する症例では網膜症を合併しない症例に比し有意に低値を示した(表4). すなわち本研究ではHDLの主要構成アポ蛋白であるapo A-I, apo A-IIおよびapo Eは網膜症が重篤になるほど低値をとった. このうちapo Eはマクロファージに蓄積されているコレステロールを放出させる作用を有することが判明しており, これを証明する実験としてウサギにおいて大量のapo Eの静注により血漿コレステロール値が減少することが知られている<sup>139</sup>. これは静注したapo EがVLDLの異化を亢進させ, VLDLからのLDL生成が減少することによると説明されている. すなわちapo Eは血漿コレステロール値を低下させ, HDLを介して末梢組織から肝臓へコレステロールを逆転送し, 抗動脈硬化的に作用することから, 糖尿病における低apo E血症の合併も血管硬化をより進展させると考えられる. また末梢神経に損傷を加えると, 損傷された神経はapo Eをさかんに合成・分泌するようになることから, apo Eの神経細胞修復・再生時の脂質代謝への関与が示唆されており<sup>140</sup>, 本研究の結果においてapo Eの平均値は網膜症を合併する症例では網膜症を合併しない症例に比し有意に低値を示したことから, 糖尿病患者での低apo E血症の合併は生体の修復機能を阻害している可能性がある. また本研究におけるapo Bは症例の18.2%で正常上限より高値, apo A-Iは症例の15.2%で正常下限より低値であり, apo Bをapo A-Iで除した数, すなわちapo B/apo A-Iの平均値は $0.92 \pm 0.33$ で, apo B/apo A-Iが1を越える症例は66例中26例(39.3%)であった. apo B/apo A-Iは動脈硬化指数と呼ばれ, その値が1を越えると動脈硬化の指標となるといわれており<sup>141</sup>, これらの26例の症例では血管硬化が起りやすい状態にあるといえる.

糖がエネルギー源として不足するとき, 脂肪はグリセロールとNEFAに分解されて血中に動員される. 糖尿病状態ではエネルギー確保のため, 過剰のNEFAが血中に動員される. Nordlanderら<sup>142</sup>は糖尿病患者と健康人について運動時の脂肪組織からのNEFA動員を比較し, 糖尿病患者の方がNEFA動員が多いことを報告し, Beckettら<sup>143</sup>は肥満糖尿病患者が食事制限を強制されるときに過剰のNEFAの移動を招くと論じている. NEFAの大部分はアルブミンと結合しており, 1.15~1.20mEq/lのNEFAは4g/dlのアルブミンで飽和されるが, これ以上のNEFAが血中に存在する症例では血栓症を頻発する<sup>144</sup>ことが報告されている. またウサギにおいて向副腎皮質ホルモンによるNEFAの血中動員を誘発したところ, 大量の内因性のNEFA動員が起り, ウサギは血栓症を起こして死亡した<sup>145</sup>という. 一方, Bloom<sup>146</sup>は<sup>14</sup>Cでラベルしたオレイン酸をイヌの脱血股静脈に一定時間灌流したのち, 再び血液を循環させることによって血栓が形成されることを認め, またその血管内皮にラベルした放射性脂肪酸が存在したことから, 過剰のNEFAの存在によって血栓が形成され, その主因は内皮細胞傷害であると主張した. すなわちNEFAの異常増加はそれ自身でも血栓形成を誘発するが, 糖尿病によって内皮細胞の傷害や血小板機能亢進, 血液凝固能亢進が存在すれば, より

一層血栓が形成されやすい環境になると考えられる. 本研究においてNEFAは正常下限より低値であった症例は1例もなく, 全症例の15.2%で正常上限より高値であり, しかも血栓症を頻発する1.20mEq/l以上を示した症例も2例存在していた. よってこのNEFAの高値も微小血栓形成やそれに引き続き生ずる毛細血管床閉塞形成を助長し, 糖尿病性網膜症を増悪させている重要な因子であると考えられる. また荒木ら<sup>147</sup>も初診時に検眼鏡的に糖尿病性網膜症を認めなかった112名において10年間にわたってNEFAの動態を調査し, NEFAが糖尿病性網膜症の発症とどのような関係にあったかを検討し, NEFAの平均値は10年間のうちに網膜症が発症した54症例では網膜症が発症しなかった58症例に比して有意に高値であり, また網膜症が発症した症例において発症年度のNEFAの平均値は, その前後2年間計5年間における平均値に比して有意に高値であったとし, NEFAの高値が糖尿病性網膜症の発症に大きく関与するとしている.

このように高コレステロール血症や高LDL血症以外の脂質代謝異常の存在も複合的・相乗的に関与して糖尿病性網膜症を増悪させる要因の1つになっていると考えられる. 上記以外にも, 血管硬化性変化が糖尿病性網膜症に対し悪影響をおよぼすと考えられる点として次のようなものがあげられている. 動脈硬化によって狭窄が高度になるとその部位では, ずり応力が発生し, この応力のみによってすべり凝集が引き起こされることが判明している<sup>148</sup>. また動脈硬化症の患者においては凝集能の亢進がみられ, 加えて血小板寿命は短縮し<sup>149</sup>血小板凝集能や自然凝集の亢進がみられることも報告されている<sup>149</sup>. これらに加えて動脈硬化が主因となる心筋梗塞, 狭心症, 脳血管障害などのいわゆる血栓塞栓症においてPTが短縮したという報告は多い<sup>149,144</sup>. 本研究でのPTが正常上限を上まわって延長した症例はなく, 66例中14例(21.2%)において正常下限より短縮しており, これらの症例では血栓や塞栓を合併する確率が高いと考えられる.

このように糖尿病性網膜症における脂質代謝異常の存在は, 主に血管に対して器質的変化を引き起こして糖尿病性網膜症の増悪を招き, 同時に網膜内層や外層の障害の原因の一つとなっている可能性が示唆される.

次に電気生理学的検査と一般臨床検査値との関係について考察する. これまで糖尿病性網膜症の発症・増悪の原因には血糖コントロール以外に, 血液凝固能亢進, 線溶能低下, 赤血球異常や脂質代謝異常などが深く関わる可能性があることを述べた. 過去の報告では糖尿病性網膜症の発症や病期の進行を基準にして糖尿病性網膜症増悪因子について論じられてきたが, 眼底変化に比してより微細な網膜変化をも感知ししかも網膜障害の程度を網膜内層と外層において定量的に表現することができる電気生理学的検査の結果と一般臨床検査所見との間の相関の有無を検討すれば, 一般臨床検査項目のいずれが網膜内外層の障害の発症・増悪に関係するかを推測することができ, 糖尿病性網膜症の発症・増悪の防止方策を考えるためにも有意義であると考えられる. 糖尿病において一般臨床検査各項目と網膜の電気生理学的検査との関連を扱った報告は従来少なく, 血糖コントロール, 血液凝固能亢進, 線溶能低下や脂質代謝異常など幅広い一般臨床検査各項目と網膜の電気生理学的検査を糖尿病の同一被験者で比較検討したのは本報が初めてである.

一般臨床検査各項目(FBS, HbA<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>, BUN, クレアチニ

ン, TC, FC, TG, リン脂質, NEFA, カイロミクロン, VLDL, LDL, HDL, apo A-I, apo A-II, apo B, apo C-II, apo C-III, apo E, 血小板, PT, APTT, フィブリノーゲン, FDP, AT III, プラスミノゲン,  $\alpha_2$ PI) の中で  $O_1$  頂点潜時および  $\Sigma O$  と有意な相関を示し, かつ  $O_1$  頂点潜時の正常群と延長群または  $\Sigma O$  の正常群と減弱群との間で平均値に有意差がみられたは,  $O_1$  頂点潜時では BUN, VLDL および apo E,  $\Sigma O$  では AT III であった。

VLDL は  $O_1$  頂点潜時と有意な正の相関を示し ( $p < 0.01$ ), VLDL の平均値は網膜症が重篤になるほど高値をとり B 期では A 期および 0 期に比し有意 ( $p < 0.01$ ) に高く, VLDL の平均値は  $O_1$  頂点潜時延長群 (153mg/dl) では正常群 (93mg/dl) に比して有意に高かった ( $p < 0.05$ ) (表 4, 図 27). また apo E は  $O_1$  頂点潜時と有意な負の相関を示し ( $p < 0.05$ ), apo E の平均値は  $O_1$  頂点潜時延長群 (4.0mg/dl) では正常群 (4.9mg/dl) に比して有意に低かった ( $p < 0.01$ ) (表 4, 図 27). すなわち VLDL が高値をとり, apo E が低値をとるほど  $O_1$  頂点潜時は延長し, 網膜症は重篤であった.  $O_1$  頂点潜時延長の原因は網膜の低酸素状態かまたはそれによって生じる何らかの器質的・機能的障害であろうと前述した. apo E は VLDL からの LDL 生成を減少させ, これに伴って血漿コレステロール値は低下する. また apo E は末梢組織から肝臓へコレステロールを逆転送し, 抗動脈硬化的に作用する<sup>135</sup>. すなわち糖尿病における低 apo E 血症の合併は高 VLDL 血症を伴い血管硬化をより進展させ網膜虚血を助長することが考えられ,  $O_1$  頂点潜時延長の一因になっていると推察される. また apo E は神経細胞修復・再生時の脂質代謝へ関与することが示唆されており<sup>136</sup>, 糖尿病患者での低 apo E 血症の合併は障害された生体の修復機能を阻害しているために, 糖尿病の網膜に生じやすい何らかの器質的・機能的障害を敏感に  $O_1$  頂点潜時に捉えた可能性がある。

AT III は  $O_1$  頂点潜時と有意な負の相関を示し ( $p < 0.05$ ),  $\Sigma O$  と有意な正の相関を示した ( $p < 0.01$ ). AT III の平均値は  $\Sigma O$  減弱群 (98%) では正常群の平均値 (109%) に比して有意に低かった ( $p < 0.01$ ) (表 4, 図 28). すなわち AT III が低値をとるほど  $O_1$  頂点潜時は延長し,  $\Sigma O$  は減弱し, 網膜症は重篤であった. AT III は血液凝固抑制に働くから, AT III 活性の減弱は血栓の大型化を助長しこれも網膜虚血の一因となりうる。

すなわち糖尿病患者の網膜では血液凝固亢進, 線容能低下, 赤血球異常や脂質代謝異常などの数多くの網膜虚血の因子が複雑に絡み合ってお互いに助長しながら存在しておりながらも, その中で特に高 VLDL 血症, 低 apo E 血症, AT III の活性低下などの血管硬化や血栓形成の促進因子が  $O_1$  頂点潜時延長や  $\Sigma O$  減弱の発現に関与しうる事が明らかになり, VLDL 血症, 低 apo E 血症, AT III の活性低下の症例では血管硬化や易血栓性から網膜が容易に虚血状態に陥り, 網膜内層の器質的・機能的障害を惹起し律動様小波の異常を引き起こす一因となると考えられる。

BUN は  $O_1$  頂点潜時と有意な正の相関を示した ( $p < 0.01$ ) (図 26). BUN の平均値は  $O_1$  頂点潜時延長群 (17mg/dl) では正常群 (13mg/dl) に比して有意に高値であり ( $p < 0.01$ ), すなわち BUN が高いほど  $O_1$  頂点潜時は延長していた. 奥村<sup>9</sup>によると Scott 0 期から Scott III 期までの 533 眼において BUN と  $O_1$  頂点潜時は有意な正の相関を, BUN と  $\Sigma O$  は有意な負の相関を呈し, しかも  $\Sigma O$  の異常検出率は BUN の異常検出率を遥かに

凌駕したという. その考察において BUN は糸球体濾過量が正常状態の 3 分の 1 程度に低下してから上昇し始める<sup>145</sup>から早期の腎障害を反映せず, 一方律動様小波は網膜症の早期から異常を呈するから律動様小波の異常は BUN 上昇に先行する症例が多く, したがって律動様小波の異常は腎障害併発の警告になるとしている. 本研究においても全 66 眼での  $O_1$  頂点潜時の異常検出率 (83.3%) は BUN の異常検出率 (12.1%) を遥かに凌駕した (表 3, 表 4). 血漿浸透圧 (mOsmol) は血糖値 (mg/dl)/18,  $2 \times Na$  (mEq/l),  $2 \times K$  (mEq/l) および BUN (mg/l)/2.8 の和で近似される<sup>142</sup>から BUN の上昇は血漿浸透圧を高めるが, 米村ら<sup>146</sup>によるとウサギ眼において血漿浸透圧を約 80 mOsmol 上昇させ b 波が消失する状態においても律動様小波の振幅はほとんど減弱せずに残存していたというから, BUN 上昇例において血漿浸透圧が律動様小波に影響を与えたとは考え難い. また BUN は腎機能低下時に上昇するが BUN 自体が網膜内層を直接障害したり, 網膜虚血を助長するという報告はない. よって BUN と  $O_1$  頂点潜時とが正の相関を示したのは, 糖尿病による腎機能障害が高度である症例ほど網膜内層障害も高度であるためと考えやすい。

一般臨床検査各項目の中で 7%  $NaHCO_3$  応答の大きさと有意な相関を示し, かつ 7%  $NaHCO_3$  応答の正常群と減弱群との間に有意差がみられたは BUN, TG, NEFA, VLDL, HDL, apo A-I, apo B および FDP であった. VLDL は 7%  $NaHCO_3$  応答と有意な負の相関を示し ( $p < 0.01$ ), VLDL の平均値は 7%  $NaHCO_3$  応答減弱群 (149mg/dl) では正常群 (87mg/dl) に比して有意に高かった ( $p < 0.05$ ) (表 4, 図 27). TG は 7%  $NaHCO_3$  応答と有意な負の相関を示し ( $p < 0.01$ ), TG の平均値は 7%  $NaHCO_3$  応答減弱群 (124mg/dl) では正常群 (82mg/dl) に比して有意に高かった ( $p < 0.05$ ) (表 4, 図 27). すなわち VLDL や TG が高値をとるほど 7%  $NaHCO_3$  応答は低下した. 高 VLDL 血症や高 TG 血症は動脈硬化の重要な危険因子である<sup>118</sup>. また糖尿病状態での TG に富んだりポ蛋白の増加は, 糖化ヘモグロビンの増加やヘモグロビンの組織への酸素放出能低下を引き起こすため, 糖尿病患者での網膜組織への酸素供給低下を助長する可能性がある. HDL は 7%  $NaHCO_3$  応答と有意な正の相関を示し ( $p < 0.01$ ), HDL の平均値は 7%  $NaHCO_3$  応答減弱群 (45mg/dl) では正常群 (67mg/dl) に比して有意に低かった ( $p < 0.01$ ) (表 4, 図 27). すなわち HDL が低値をとるほど 7%  $NaHCO_3$  応答は低下した. HDL は前述の如く血管壁から余剰のコレステロールを肝臓に逆転送する働きを持つリポ蛋白であり抗動脈硬化的に作用し<sup>127</sup>, 低 HDL 血症は動脈硬化の重要な危険因子であるとされている. よって動脈硬化をきたしやすい症例ほど 7%  $NaHCO_3$  応答の低下が著しいことが判明した。

apo A-I は 7%  $NaHCO_3$  応答と有意な正の相関を示し ( $p < 0.01$ ), apo A-I の平均値は 7%  $NaHCO_3$  応答減弱群 (119mg/dl) では正常群 (152mg/dl) に比して有意に低かった ( $p < 0.01$ ) (表 4, 図 27). apo B は 7%  $NaHCO_3$  応答と有意な負の相関を示し ( $p < 0.05$ ), apo B の平均値は 7%  $NaHCO_3$  応答減弱群 (113mg/dl) では正常群 (91mg/dl) に比して有意に高かった ( $p < 0.05$ ) (表 4, 図 27). すなわち apo A-I が低く apo B が高いほど 7%  $NaHCO_3$  応答は低下した. apo A-I が低くても apo B が高くても動脈硬化指数は大きくなり, 動脈硬化の危険が高まることを示す. 本研究における 66 例中 26 例 (39.3%) で動脈硬化指数が 1 を越え, しかも動脈硬化指数が 1 を越えた 26 例

全例で 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は低下していた。よって糖尿病患者での低 apo A-I 血症や高 apo B 血症または両者をきたしている症例では動脈硬化の危険が非常に高く、このような症例では 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の低下をきたしやすしいといえる。

FDP は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と有意な負の相関を示し ( $p < 0.05$ )、FDP の平均値は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答減弱群 (3.2 $\mu$ g/ml) では正常群 (2.1 $\mu$ g/ml) に比して有意に高かった ( $p < 0.05$ ) (表 4, 図 28)。すなわち FDP が高値をとるほど 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は低下した。FDP はフィブリンの分解によって生じる物質であり、FDP 高値は体内のフィブリン量の増加や線溶亢進のどちらかまたは両者を意味する。FDP は網膜症を合併しない症例では全例が正常範囲内にとどまったが、網膜症を合併する症例では網膜症を合併しない症例に比し有意に ( $p < 0.01$ ) 高値を示したから、FDP 高値状態ではフィブリンによる微小血栓形成が、進行した網膜症を呈する網膜においてより多く生じており、組織への酸素供給低下や脈絡膜循環障害を惹起していると推論できる。

すなわち高 VLDL 血症、高 TG 血症、低 HDL 血症、低 apo A-I 血症、高 apo B 血症および高 FDP 血症は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答低下の危険因子であることが本研究で明らかになった。これらの因子はいずれも動脈硬化や組織への酸素供給低下を誘起する要因である。脈絡膜の動脈硬化は脈絡膜総血流量を減少させ、NaHCO<sub>3</sub> 溶液を静注した場合に脈絡膜循環への HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> の供給量減少を惹起し、脈絡膜血管から供給される HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> が網膜色素上皮まで到達することを妨げ、この状態では HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> によって誘起されるはずの 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が十分に得られないと考えられる。また高 TG 血症や動脈硬化の存在は組織への酸素供給低下を引き起こす可能性がある。Linsenmeier<sup>70)</sup> によるとネコでの動脈血酸素分圧の低下は眼球常存電位の増大をもたらしたとし、Marmor<sup>71)</sup> はヒトでの血液酸素飽和度の低下が眼球常存電位の増大をもたらしたとしているから、低酸素状態は眼球常存電位を変化させうる要因であり、高 TG 血症や動脈硬化による組織への酸素供給低下は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を減弱させている可能性も考えられる。これまで多くの網膜障害因子を述べたが、その中で特に高 VLDL 血症、高 TG 血症、低 HDL 血症、低 apo A-I 血症、高 apo B 血症および高 FDP 血症は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の低下と有意に相関し、7% NaHCO<sub>3</sub> 応答に反映される網膜色素上皮障害を惹起しやすいと考えられる。

NEFA はその血中濃度の増加が血管内皮細胞の傷害を引き起こし血栓症を頻発することが報告されており<sup>189)</sup>、NEFA の異常増加はそれ自身でも血栓形成を誘発する。加えて糖尿病によって血管内皮細胞の傷害や血小板機能亢進、血液凝固能亢進が基盤に存在すれば、より一層血栓が形成されやすい環境になると考えられるから、NEFA が増加した糖尿病症例では眼内血管においても血栓が極めて形成されやすいであろう。本研究において NEFA は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と有意な正の相関を示し ( $p < 0.01$ )、NEFA の平均値は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答減弱群 (0.56mEq/l) では正常群の平均値 (0.98mEq/l) に比して有意に低く ( $p < 0.01$ )、NEFA の平均値は 0 期、A 期、B 期と網膜症が重篤になるほど低値をとった (表 4, 図 27)。しかし、NEFA が正常下限より低かった症例は皆無であり、全症例の 15.2% の症例で NEFA は正常上限より高値であり、しかも血栓症を頻発する 1.20mEq/l 以上の NEFA を示した症例も 2 例存在してい

た。よってこれらの高 NEFA 血症が存在する症例では血栓が形成されやすい環境になっており、現時点での網膜症は重篤でなくても網膜症の発症や進行が生じる可能性が高いと考えられる。これを支持する報告として荒木ら<sup>189)</sup> は初診時に検眼鏡的に糖尿病性網膜症を認めなかった 112 名において 10 年間にわたって NEFA の動態を調査し、NEFA の高値が糖尿病性網膜症の発症に大きく関与すると結論している。NEFA が網膜症の発症・増悪に関与しているか否かは今後の追跡調査によって明らかにされるべき課題である。

BUN は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と有意な負の相関を示し ( $p < 0.05$ )、BUN の平均値は 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答減弱群 (17mg/dl) では正常群 (12mg/dl) に比して有意に高かった ( $p < 0.01$ ) (表 4, 図 26)。すなわち BUN が高値をとるほど 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は低下した。BUN は腎機能低下時に上昇するが BUN 自体が網膜色素上皮障害、脈絡膜循環障害、高浸透圧状態、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 透過性亢進、細胞内 pH 低下、組織への酸素供給低下を直接惹起するとの報告はなく、よって BUN と 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答とが有意な負の相関を示したのは、糖尿病による腎機能障害が高度である症例ほど網膜色素上皮障害も高度であるためと考えやすい。しかし BUN の上昇は血漿浸透圧を高めるため、高浸透圧応答の性格も併わせ持つ 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が減弱する可能性も否定できない。

一般臨床検査各項目の中で高浸透圧応答と有意な相関を示し、かつ高浸透圧応答の正常群と減弱群との間に有意差がみられたのは HbA<sub>1c</sub> および HbA<sub>1c</sub> であった (表 4, 図 25)。HbA<sub>1c</sub> の平均値は高浸透圧応答減弱群 (10.0%) では正常 (8.9%) に比して有意に高値であり ( $p < 0.05$ )、HbA<sub>1c</sub> の平均値は高浸透圧応答減弱群 (7.8%) では正常群 (7.1%) に比して有意に高値であり ( $p < 0.05$ )、HbA<sub>1c</sub> および HbA<sub>1c</sub> は高浸透圧応答と有意な負の相関を示した ( $p < 0.05$ )。すなわち HbA<sub>1c</sub> および HbA<sub>1c</sub> が高値をとるほど高浸透圧応答は低下した。HbA<sub>1c</sub> および HbA<sub>1c</sub> などの糖化ヘモグロビンは過去数週間から 2 カ月にわたる血糖値の平均値に相関するという。これまで多くの網膜障害因子を述べたが、その中で過去数週間から 2 カ月にわたる血糖値の平均値の高かった症例では高浸透圧応答に反映される網膜色素上皮障害を併発しやすいといえる。糖尿病における高浸透圧応答減弱の機序の一つとして、網膜血管の透過性が糖尿病によって亢進しているために高浸透圧刺激によって本来形成されるべき網膜色素上皮をはさんだ脈絡膜側と網膜側との間の高い浸透圧勾配が形成されにくいことがあげられる。網膜血管の透過性の亢進は進行した病期の網膜症においてみられ、また HbA<sub>1c</sub> および HbA<sub>1c</sub> の平均値は網膜症が重篤になるほど高値をとった (表 4) から、血糖コントロール不良傾向のある進行した網膜症において網膜血管の透過性が亢進し、高浸透圧応答が減弱したとの解釈が可能である。しかし血漿浸透圧 (mOsmol) は血糖値 (mg/dl)/18、2 $\times$ Na (mEq/l)、2 $\times$ K (mEq/l) および BUN (mg/l)/2.8 の和で近似される<sup>42)</sup> から、高浸透圧応答を記録した時点で高血糖状態にあったならば血漿浸透圧が高い環境下で高浸透圧液を負荷したことになり、本来の高浸透圧応答が得られにくい可能性もある。いずれにせよ、多くの一般臨床検査項目の中で血糖コントロールの指標である HbA<sub>1c</sub> および HbA<sub>1c</sub> と高浸透圧応答が相関したという事実には注目すべきであろう。

一般臨床検査各項目の中でダイアモックス応答と有意な相関を示し、かつダイアモックス応答の正常群と減弱群との間に有

意差がみられたのは NEFA であった。NEFA はダイアモックス応答と有意な負の相関を示し ( $p < 0.05$ )、NEFA の平均値はダイアモックス応答減弱群 (0.85mEq/l) では正常群 (0.59mEq/l) に比して有意に高かった ( $p < 0.01$ ) (表 4, 図 27)。すなわち NEFA が高値をとるほど 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答とは逆にダイアモックス応答は減弱した。前述の如く NEFA の異常増加はそれだけで血栓形成を誘発する。本研究では NEFA が正常下限より低かった症例は 1 例もなく、全症例の 15.2% で正常上限より高値であり、しかも血栓症を頻発する 1.20mEq/l 以上を示した症例も 2 例存在していた。ダイアモックス応答が検出する網膜色素上皮障害の特徴として、後極部における脈絡膜循環障害や糖尿病性の網膜色素上皮症と関連があることを推察したが、これらと血栓形成の誘因である NEFA の異常増加との間に直接の相関はみだせず、血栓が後毛様動脈の閉塞などの局所性脈絡膜循環障害を引き起こしており、これによって生じる網膜色素上皮障害をダイアモックス応答が検出した可能性は否定できない。

これまで多くの臨床家たちが糖尿病性網膜症の発症・増悪の原因について統計学的に検討してきたが、その原因となる因子は多数存在し、ある一つの因子に注目しても多数の対象症例における他の諸因子を同一条件に揃えることは不可能に近く、またそれらの因子は経時的に変動しやすいから、糖尿病性網膜症の発症・増悪の原因について結論づけるのは容易ではなく、糖尿病による網膜障害は血液凝固亢進、線溶能低下、赤血球異常や脂質代謝異常などの数々の増悪因子の相互作用で進行していると考えるのが妥当と思われる。しかし本研究において電気生理学的検査と一般臨床検査値との関係を調べた結果、 $\text{O}_1$  頂点潜時は BUN, VLDL および apo E と、 $\Sigma\text{O}$  は AT III と、7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は BUN, TG, NEFA, VLDL, HDL, apo A-I, apo B および FDP と、高浸透圧応答は HbA<sub>1c</sub> および HbA<sub>1c</sub> と、ダイアモックス応答は NEFA とそれぞれ密接に関連し、律動様小波および 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は血管硬化および易血栓性に、高浸透圧応答は血糖コントロールに、ダイアモックス応答は易血栓性にそれぞれ影響されやすいと推論されるから、糖尿病による網膜内外層障害の発症・増悪に脂質代謝異常や血液凝固亢進が関与している可能性が非常に高いと考えられ、糖尿病による網膜内外層障害の発症・増悪を抑えるためには、これまで重要であるといわれてきた血糖コントロールに加えてあまり重要視されていなかった血液凝固能や脂質代謝異常のコントロールにも注意することが重要であると考えられる。

## 結 論

糖尿病患者 44 名 (17~73 才, 平均 48.9 才, 男 28 名, 女 16 名) 84 眼を対象に 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答および L/D を、糖尿病患者 127 名 (17~79 才, 平均 52.6 才, 男 78 名, 女 49 名) 227 眼を対象に 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答および律動様小波を、糖尿病患者 36 名 (28~76 才, 平均 53.8 才, 男 28 名, 女 8 名) 66 眼を対象に 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答, 高浸透圧応答, ダイアモックス応答, 律動様小波および血糖コントロール, 腎機能, 脂質代謝異常などの各種臨床検査値を検討し, 以下の結果を得た。

1. 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は 84 眼中 44 眼 (52.4%) に異常を検出したのに対し, L/D は 84 眼中 2 眼 (2.4%) のみに異常を検出した。すなわち 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の異常検出率は L/D の異常検出率をはるかに凌駕した。網膜症病期の進行につれて 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答

の大きさおよび L/D の網膜症病期別の平均値はともに低下し, 両者は有意な ( $p < 0.01$ ) 正の相関を示した。

2. 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は 227 眼中 131 眼 (57.7%) に異常を検出し,  $\text{O}_1$  頂点潜時は 227 眼中 110 眼 (48.5%) に異常を検出したのに対し,  $\Sigma\text{O}$  は 227 眼中 26 眼 (11.5%) に異常を検出したにとどまった。いずれの網膜症病期においても 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答および  $\text{O}_1$  頂点潜時の異常検出率は  $\Sigma\text{O}$  の異常検出率を上まわり, 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答および  $\text{O}_1$  頂点潜時は B I 期および B II 期では全例に異常を検出し, 0 期, A I 期および A II 期では 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の異常検出率が  $\text{O}_1$  頂点潜時の異常検出率を上まわった。すなわち 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の異常検出率は律動様小波振幅  $\Sigma\text{O}$  の異常検出率をはるかに凌駕し,  $\text{O}_1$  頂点潜時の異常検出率さえも凌駕した。

3. 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさと  $\text{O}_1$  頂点潜時は有意な ( $p < 0.01$ ) 負の相関を示し, 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさと  $\Sigma\text{O}$  は有意な ( $p < 0.01$ ) 正の相関を示した。すなわち網膜症病期の進行につれて 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさは低下し, 網膜症病期の進行につれて  $\text{O}_1$  頂点潜時は延長し,  $\Sigma\text{O}$  は減弱する傾向を示した。

4. 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は 66 眼中 54 眼 (81.8%) に異常を検出し, 高浸透圧応答は 66 眼中 25 眼 (37.9%) に異常を検出したのに対し, ダイアモックス応答は 66 眼中 13 眼 (19.7%) に異常を検出したにとどまった。7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は 0 期からすでに高頻度に異常を呈し, B I 期および B II 期の全例で異常を呈した。高浸透圧応答は 0 期および A I 期の 18 眼全例で正常範囲にあったが, 網膜症病期の進行につれてその異常検出率は高まり, B II 期では全眼で異常を呈した。すなわち 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の異常検出率は高浸透圧応答の異常検出率をはるかに凌駕し, すべての病期において 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答は三種の薬物誘発応答の中で最も高い異常検出率を示した。ダイアモックス応答の異常検出率と網膜症病期との間に一定の傾向はみられなかった。

5. 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答および高浸透圧応答の大きさの網膜症病期別の平均値は網膜症病期の進行につれて低下し, 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさの平均値はすべての病期において正常下限を下まわり, 高浸透圧応答の大きさの平均値は B I 期および B II 期においてのみ正常下限を下まわったのに対し, ダイアモックス応答の大きさの網膜症病期別の平均値はすべての病期において正常範囲内にとどまり, 網膜症病期とダイアモックス応答の大きさの平均値との間に一定の傾向はみられなかった。

6. 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさと高浸透圧応答の大きさは有意な ( $p < 0.01$ ) 正の相関を示したが, 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさとダイアモックス応答の大きさの間および高浸透圧応答の大きさとダイアモックス応答の大きさの間には有意な相関はなかった。

7. 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさと  $\text{O}_1$  頂点潜時は有意な ( $p < 0.01$ ) 負の相関を示した。7%  $\text{NaHCO}_3$  応答の大きさと  $\Sigma\text{O}$  は有意な ( $p < 0.01$ ) 正の相関を示した。高浸透圧応答の大きさと  $\text{O}_1$  頂点潜時は有意な ( $p < 0.01$ ) 負の相関を示した。高浸透圧応答の大きさと  $\Sigma\text{O}$  は有意な ( $p < 0.01$ ) 正の相関を示した。すなわち 7%  $\text{NaHCO}_3$  応答および高浸透圧応答では, その応答が減弱している症例ほど  $\text{O}_1$  頂点潜時が延長し  $\Sigma\text{O}$  が低下した。しかしダイアモックス応答と  $\text{O}_1$  頂点潜時との間およびダイアモックス応答と  $\Sigma\text{O}$  との間に相関関係はみられなかった。

8. BUN, TG, VLDL, HDL, フィブリノーゲンおよび FDP

が正常範囲を逸脱した症例の割合は0期, A期, B期と網膜症が重篤になるほど高まった。このうちBUN, TG, VLDL および FDP の平均値は0期, A期, B期と網膜症が重篤になるほど高値をとり, HDL の平均値は網膜症が重篤になるほど低値をとり, VLDL および HDL の平均値は上記3群間で有意に相違した。

9. 一般臨床検査値の項目の中で7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と有意な正の相関を示し, かつ7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の正常群と低下群との間に有意差がみられたのは NEFA, HDL および apo A-I であった。また7% NaHCO<sub>3</sub> 応答と有意な負の相関を示し, かつ7% NaHCO<sub>3</sub> 応答の正常群と低下群との間に有意差がみられたのは BUN, TG, VLDL, apo B および FDP であった。

10. 一般臨床検査値の項目の中で O<sub>1</sub> 頂点潜時と有意な正の相関を示し, かつ O<sub>1</sub> 頂点潜時の正常群と延長群との間に有意差がみられたのは BUN および VLDL であった。また O<sub>1</sub> 頂点潜時と有意な負の相関を示し, かつ O<sub>1</sub> 頂点潜時の正常群と延長群との間に有意差がみられたのは apo E であった。

11. 一般臨床検査値の項目の中で SO と有意な負の相関を示し, かつ SO の正常群と低下群との間に有意差がみられたのは AT III であった。

12. 一般臨床検査値の項目の中で高浸透圧応答と有意な負の相関を示し, かつ高浸透圧応答の正常群と低下群との間に有意差がみられたのは HbA<sub>1c</sub> および HbA<sub>1c</sub> であった。

13. 一般臨床検査値の項目の中でダイアモックス応答と有意な負の相関を示し, かつダイアモックス応答の正常群と低下群との間に有意差がみられたのは NEFA であった。

以上より糖尿病患者において7% NaHCO<sub>3</sub> 応答を主体として検討した本研究によって, 糖尿病における網膜色素上皮症は眼底検査で網膜症を呈しない時期に早くも高頻度に発症し, 網膜症の病期が進行するにつれて増悪することが判明した。その早期発見には L/D に比し薬物誘発応答による EOG 検査がはるかに有用で, 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答の中でも7% NaHCO<sub>3</sub> 応答が最も有用であり, その異常検出率は O<sub>1</sub> 頂点潜時の異常検出率さえも凌駕することが明らかになった。律動様小波および7% NaHCO<sub>3</sub> 応答は血管硬化および易血栓性に, 高浸透圧応答は血糖コントロールに, ダイアモックス応答は易血栓性にそれぞれ影響されやすく, 糖尿病による網膜内外層障害の発生および進行に脂質代謝異常や血液凝固亢進が関与している可能性が高いと考えられる。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み, 終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師河崎一夫教授に深甚の謝意を捧げます。また御助言と御教示を賜りました若林謙二博士に深謝いたします。また貴重な症例提供やデータ提示を始めとする多大な御協力を賜りました金沢大学医学部第一内科学教室, 第二内科学教室, 第三内科学教室, 中央検査部の皆様に感謝いたします。さらに多大なる御協力を賜りました金沢大学医学部眼科学教室の皆様に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

1) 後藤由夫: 日本の糖尿病の疫学. 日臨, 48, 217-224 (1990).  
2) Yonemura, D., Aoki, T. & Tsuzuki, K.: Electroretinogram in diabetic retinopathy. Arch. Ophthalmol., 68, 19-24 (1962).

3) Karpe, G.: The basis of clinical electroretinography. Acta Ophthalmol., 24, 1-45 (1945).  
4) 米村大蔵: ERG にあらわれる律動様小波. 日眼会誌, 66, 1566-1584 (1962).  
5) Simonsen, S. E.: Electroretinographic study of diabetics. Preliminary report. Acta Ophthalmol., 43, 841-843 (1965).  
6) Jacobson, J. N., Hirose, T. & Popkin, A. B.: Oscillatory potential of electroretinogram: Relationships to the photopic b-wave in humans. Arch. Ophthalmol., 78, 58-67 (1967).  
7) Brunette, J. R. & Desrochers, R.: Oscillatory potentials: A clinical study in diabetics. Can. J. Ophthalmol., 5, 373-380 (1970).  
8) 奥村 忠: 成人型糖尿病における網膜電図律動様小波の臨床的意義に関する研究. 金沢大十全医会誌, 96, 172-209 (1987).  
9) 米村大蔵, 河崎一夫: 人眼網膜電図の糖尿病への応用. 糖尿病学 (小坂樹徳編), 第1版, 359-374 頁, 治療と診断社, 東京, 1980.  
10) 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.  
11) 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).  
12) Ikeda, H. & Friedman, A. I.: Electro-oculography, electroretinography and the visually evoked occipital response. In A. Sorsby (ed.), Modern Ophthalmology, Vol. 1, 2nd ed., p543-556, Butterworths, London, 1972.  
13) 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).  
14) 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).  
15) 米村大蔵, 河崎一夫, 田辺讓二, 山本幸子: Diamox 応答による眼球電気現象の変化とその臨床応用. 日眼紀, 29, 408-416 (1978).  
16) 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. II. 正常眼および病眼における検討. 金沢大十全医会誌, 96, 1022-1041 (1987).  
17) 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. 金沢大十全医会誌, 96, 1008-1021 (1987).  
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. (III) 数種の眼底疾患における検討. 日眼会誌, 86, 396-413 (1982).  
19) 金子敏行, 田辺讓二, 河原崎正裕, 瀬川安則, 河崎一夫: 糖尿病患者における EOG 7% NaHCO<sub>3</sub> 応答. 日眼紀, 40, 2046-2050 (1989).  
20) 浅井 宏: ぶどう膜炎の電気生理学的特徴に関する研究. 金沢大十全医会誌, 102, 605-656 (1993).  
21) 牛村 繁: 新生血管黄斑症における網膜色素上皮機能. 金沢大十全医会誌, 102, 92-123 (1993).

- 22) 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).
- 23) 米村大蔵, 河崎一夫, 奥村 忠, 石田ひとみ, 早川浩之, 能登 裕: 糖尿病患者における律動様小波とヘモグロビンA<sub>1c</sub>. 日眼紀, 33, 1002-1006 (1982).
- 24) 福田雅俊: 糖尿病性網膜症の病態とその対策. 糖尿病学の進歩(日本糖尿病学会編), 第1版, 51-54頁, 治療と診断社, 東京, 1988.
- 25) 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. 呼吸と循環, 18, 79-84 (1970).
- 26) 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).
- 27) 米村大蔵, 蓮井 勲: 人眼 ERG の律動性の電位. 日眼紀, 22, 6-8 (1971).
- 28) Tso, M. O. M., Cunha-Vaz, J. G., Shih, C. Y. & Jones, C. W.: Clinicopathologic study of blood-brain barrier in experimental diabetes mellitus. Arch. Ophthalmol., 98, 2032-2040 (1980).
- 29) Grimes, P. A. & Laties, A. M.: Early morphological alteration of pigment epithelium in streptozotocin-induced diabetes. Increased surface area of the basal cell membrane. Exp. Eye Res., 30, 631-639 (1980).
- 30) Cunha-Vaz, J., Abreu, J. R. F., Campos, A. J. & Figo, G. M.: Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. Br. J. Ophthalmol., 59, 649-656 (1975).
- 31) Kirber, W. M., Nichols, C. W. & Grimes, P. A.: A permeability defect of the retinal pigment epithelium. Occurrence in early streptozotocin diabetes. Arch. Ophthalmol., 98, 725-728 (1980).
- 32) 岡野 正: 糖尿病性網膜症. 蛍光眼底造影による検索. 日眼会誌, 81, 69-133 (1977).
- 33) Cunha-Vaz, J. G. & Maurice, D. M.: The active transport of fluorescein by the retinal vessels and retina. J. Physiol., 191, 467-486 (1967).
- 34) Jones, C. W., Cunha-Vaz, J. G. & Rusin, M. M.: Kinetic vitreous fluorophotometry in experimental diabetes. Arch. Ophthalmol., 97, 1941-1943 (1979).
- 35) 三宅謙作: 硝子体腔からの物質の能動輸送をめぐって. 日眼会誌, 92, 909-945 (1988).
- 36) Griff, E. R. & Steinberg, R. H.: Origin of the light peak: in vitro study of Gekko gekko. J. Physiol., 331, 637-652 (1982).
- 37) Gallemore, R. P., Griff, E. R. & Steinberg, R. H.: Evidence in support of a photoreceptor origin for the "light-peak substance". Invest. Ophthalmol & Visual Sci., 29, 566-571 (1988).
- 38) 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).
- 39) 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).
- 40) 猪俣 孟, 大西克尚, 向野俊彦, 石橋達朗: 糖尿病性網膜症. 網脈絡膜疾患の臨床病理(猪俣 孟, 大西克尚, 向野俊彦, 石橋達朗編), 第1版, 61-70頁, 医学書院, 東京, 1989.
- 41) 若林謙二, 山崎清彦, 河崎一夫, 米村大蔵: 高張液が light rise におよぼす抑圧効果の研究. 日眼会誌, 89, 423-427 (1985).
- 42) 河西浩一, 石田俊彦: 高浸透圧性非ケトン性昏睡. 日臨, 49, 352-358 (1991).
- 43) 谷 道之: 蛍光眼底撮影法による糖尿病性網膜症の臨床的研究. 臨眼, 20, 353-363 (1966).
- 44) 勝瀬敏臣: 糖尿病性網膜症に関する研究. 第IV報 ERG 及び蛍光眼底写真法による検討. 日眼会誌, 71, 1-14 (1967).
- 45) 中川寛忠, 奥村 忠, 田辺謙二: 糖尿病における蛍光眼底造影所見と ERG. 日眼会誌, 82, 810-817 (1978).
- 46) 吉田晃敏, 三浦恵子, 小島 満: 初期糖尿病患者における網膜機能の解析. 1. 網膜症発現前における血液網膜柵の透過性機能と ERG 律動様小波の動態の比較. 日眼会誌, 91, 599-603 (1987).
- 47) 松井瑞夫, 高 慶二: 蛍光眼底撮影法による副作用について. 眼臨医報, 61, 330-331 (1967).
- 48) 米村大蔵, 奥村 忠, 柳田 隆, 白尾 裕, 中川寛忠: 蛍光眼底検査実施の問題点. 眼臨医報, 74, 445-446 (1980).
- 49) Brown, K. T.: The electroretinogram: Its components and their origin. Vision Res., 8, 633-677 (1968).
- 50) 米村大蔵, 河崎一夫, 柳田 隆: 生体眼 ERG におよぼす低酸素呼吸の影響. 日眼紀, 28, 779-785 (1977).
- 51) 宇佐見恵美子: 家兎の加圧 ERG に関する研究. 日眼会誌, 68, 1904-1916 (1964).
- 52) 米村大蔵, 河崎一夫, 土田 豊, 藤村和昌: 麻酔薬その他の硝子体注入および hypoxia の家兎 ERG におよぼす影響. 日眼紀, 17, 207-212 (1966).
- 53) 久富木原 眞, 八木博司: 糖尿病性黄斑浮腫2例4眼の治療経験. あたらしい眼科, 5, 1658-1661 (1988).
- 54) 樋田哲男, 田野保雄: 糖尿病と眼病変. 糖尿病と眼合併症(樋田哲男, 田野保雄編), 第1版, 181-191頁, 医学書院, 東京, 1990.
- 55) 宇山昌延: 脈絡膜循環障害の病態について. 日眼会誌, 84, 1893-1956 (1980).
- 56) 宇山昌延: ぶどう膜. 現代病理学大系 22a (飯島宗一編), 第1版, 155-171頁, 中山書店, 東京, 1991.
- 57) 上野聡樹, 塚原 勇: 脈絡膜循環障害による網膜色素上皮の形態学的変化. 第4報 早期崩壊過程. 日眼会誌, 80, 572-584 (1976).
- 58) 上野聡樹, 大田 実, 塚原 勇: 脈絡膜循環障害による網膜色素上皮の形態学的変化. 第4報 蛍光眼底造影所見と形態学的変化の比較. 日眼会誌, 83, 56-71 (1979).
- 59) 三木弘彦: 血液浸透圧の変化による, 網膜色素上皮および網膜毛細血管の影響について電子顕微鏡的研究. 血液の浸透圧上昇による変化. 日眼会誌, 81, 755-762 (1977).
- 60) 小嶋一見, 原田敬志, 三宅三平: 糖尿病における Bruch 膜および脈絡膜毛細血管の電顕的研究. 日眼会誌, 80, 1633-1639 (1976).
- 61) 中川五郎, 西岡憲吾, 藤岡泰博, 福井哲郎, 岡田芳和: 重炭酸ナトリウムの脳血流に及ぼす影響. 臨床麻酔, 10,

1007-1010 (1986).

62) Lou, H. C., Lassen, N. A. & Friis-Hansen, B.: Decreased cerebral blood flow after administration of sodium bicarbonate in the distressed newborn infant. *Acta Neurol. Scand.*, **57**, 239-247 (1978).

63) Volpe, J. J.: Intracranial hemorrhage in the newborn: Current understanding and dilemmas. *Neurology*, **29**, 632-635 (1979).

64) Arvidson, S., Haggendal, E. & Winso, I.: Influence on cerebral blood flow of infusion of sodium bicarbonate during respiratory acidosis and alkalosis in the dog. *Acta Anesth. Scand.*, **25**, 146-152 (1982).

65) 藤田達士: 代謝性アシドーシスに何故重曹水か? . *臨床麻酔*, **6**, 107-118 (1986).

66) Singer, R. B., Deering, R. C. & Clark, J. K.: The acute effects in man of a rapid intravenous infusion of hypertonic sodium bicarbonate solution. II. Changes in respiration and output of carbon dioxide. *J. Clin. Invest.*, **35**, 245-253 (1956).

67) Steinberg, R. H. & Miller, S. S.: Transport and membrane properties of the retinal pigment epithelium. In K. M. Zinn & M. F. Marmor (eds.), *The Retinal Pigment Epithelium*, 1st ed., p205-225, Harvard University Press, Cambridge, 1979.

68) 川城丈夫: アシドーシス. *日臨*, **49**, 903-905 (1991).

69) Dawis, S., Hoffmann, 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).

70) Linsenmeier, R. A. & Steinberg, R. H.: Mechanism of hypoxic effects on the cat DC electroretinogram. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, **27**, 1385-1394 (1986).

71) Marmor, M. F., Donovan, W. J. & Gaba, D. M.: Effect of hypoxia and hyperoxia on the human standing potential. *Doc. Ophthalmol.*, **60**, 347-352 (1985).

72) Simonsen, S. E.: The value of the oscillatory potential in selecting juvenile diabetics at risk of developing proliferative retinopathy. *Metab. Pediatr. Ophthalmol.*, **5**, 55-61 (1981).

73) Bresnick, G. H., Korth, K., Groo, A. & Palta, M.: Electroretinographic oscillatory potentials predict progression of diabetic retinopathy. Preliminary report. *Arch. Ophthalmol.*, **102**, 1307-1311 (1984).

74) 山下亀次郎: 糖尿病. (4) 合併症. *内科学* (上田英雄, 武内重五郎, 杉本恒明編), 第5版, 1507-1511頁, 朝倉書店, 東京, 1991.

75) Yanoff, M.: Ocular pathology of diabetes. *Am. J. Ophthalmol.*, **67**, 21-38 (1969).

76) 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).

77) 河崎一夫, 米村大蔵, 田辺譲二, 山本幸子, 川口博, 仲里博彦: 網膜色素上皮の薬物誘発電位とその臨床応用. *日眼紀*, **30**, 116-124 (1979).

78) 小林義治, 氏家和宣, 赤羽信雄: 脈絡膜動脈閉塞症候群.

*臨眼*, **30**, 691-701 (1976).

79) Engerman, R., Bloodworth, J. M. B. & Nelson, S.: Relationship in microvascular disease in diabetes to metabolic control. *Diabetes*, **26**, 760-769 (1977).

80) Hardin, R., Jackson, R. L., Johnston, T. L. & Kelly, H. G.: The development of diabetic retinopathy. Effects of duration and control of diabetes. *Diabetes*, **5**, 397-405 (1956).

81) 福田雅俊, 三木英司: 糖尿病性網膜症の経過. (4) 再びコントロールとの関係について. *眼臨医報*, **58**, 666-670 (1964).

82) 樋田哲男, 田野保雄: 環境因子. 糖尿病と眼合併症 (樋田哲男, 田野保雄編), 第1版, 181-191頁, 医学書院, 東京, 1990.

83) Chase, H. P., Jackson, W. E., Hoops, S. L., Cockerham, R. S., Archer, P. G. & O'Brien, D.: Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. *J. Am. Med. Assoc.*, **216**, 1155-1160 (1989).

84) McCance, D. R., Hadden, D. R., Atkinson, A. B., Archer, D. B. & Kennedy, L.: Long-term glycaemic control and diabetic retinopathy. *Lancet*, **2**, 824-828 (1989).

85) Shiose, Y.: Electron microscopic studies on blood-retinal barrier and blood-aqueous barriers. *Jpn. J. Ophthalmol.*, **14**, 73-87 (1970).

86) Raviola, G.: The structural basis of the blood-ocular barriers. *Exp. Eye Res.*, **25**, 27-63 (1977).

87) Ishibashi, T., Tanaka, K. & Taniguchi, K.: Disruption of blood-retinal barrier in experimental diabetic rats: An electron microscopic study. *Exp. Eye Res.*, **30**, 401-410 (1980).

88) Waltman, S., Krupin, T., Hanish, S., Oestrich, C. & Becker, B.: Alteration of the blood-retinal barrier in experimental diabetes mellitus. *Arch. Ophthalmol.*, **96**, 878-879 (1978).

89) 石橋達朗, 田中健蔵, 谷口慶晃: 糖尿病性網膜症の発生進展における血管透過性の意義に関する実験的研究. *日眼会誌*, **83**, 1121-1128 (1979).

90) 石橋達朗, 田中健蔵, 谷口慶晃: 糖尿病性網膜症における血栓形成の機序とその意義に関する実験的研究. *日眼会誌*, **84**, 878-889 (1980).

91) Ashton, N.: Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.*, **47**, 521-538 (1966).

92) Kohner, E. M., Dollery, C. T., Pasterson, J. W. & Oaklay, N. W.: Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. *Diabetes*, **16**, 1-10 (1967).

93) Heath, H., Brigden, W. D., Canever, J. V., Pollock, J., Hunter, P. R., Kelsey, J. & Bloom, A.: Platelet adhesiveness and aggregation in relation to diabetic retinopathy. *Diabetologia*, **7**, 308-315 (1971).

94) 磯貝行秀, 岡部弘正: 血小板凝集能の測定法. *Diabetes J.*, **5**, 32-36 (1977).

95) 忍足正之, 島野葉子, 大塚裕, 石川清: 血液凝固系から網膜循環障害へのアプローチ. *臨眼*, **31**, 75-84 (1977).

- 96) 安永幸二郎, 神崎光也: 糖尿病患者における血小板凝集亢進. 糖尿病, 22, 160-163 (1979).
- 97) Colwell, J. A., Halushka, P. V., Sarji, K., Levine, J., Sagel, J. & Nair, R. M.: Altered platelet function in diabetes mellitus. *Diabetes*, 25, 826-831 (1976).
- 98) Garg, S. K., Lackner, H. & Karpatkin, S.: The increased percentage of megathrombocytes in various clinical disorders. *Ann. Intern. Med.*, 77, 361-369 (1972).
- 99) Bridges, J., Dalby, A. M. & Miller, J. H. D.: An effect of D-glucose on platelet stickiness. *Lancet*, 1, 75-77 (1965).
- 100) Jones, R. L., Paradise, C. & Peterson, C. M.: Platelet survival in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*, 30, 486-489 (1981).
- 101) Porta, M., O'Brien, M. E. & Kohner, E. M.: Platelet abnormalities as related to diabetic retinopathy (with special reference to platelet shape change). *Horm. Metab. Res.*, 11, 50-54 (1981).
- 102) Ferguson, J. C., McKay, N., Philip, J. A. & Sumner, D. J.: Determination of platelet and fibrinogen half-life with SE selenomethionine: Studies in normal and diabetic subjects. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 49, 115-120 (1975).
- 103) Ceriello, A., Giugliano, D., Dello Russo, P., Tirelli, A. & Passariello, N.: Metabolic control may alter antithrombin III activity but not its plasma concentration in diabetes: A possible role for nonenzymatic glycosylation. *Diabetes Care*, 9, 32-35 (1986).
- 104) 辻 肇, 宇野雅史, 中西康博, 高松 一, 沢田昌平, 豊田武夫, 中川雅夫, 伊地知浜夫: 非酵素的グリコシル化アンチトロンビンⅢに及ぼす影響. 血液と脈管, 18, 86-88 (1987).
- 105) 福田雅俊: 糖尿病性網膜症の病理. 東京医学, 84, 151-160 (1976).
- 106) Bensoussan, D., Levy-Toledano, S., Passa, P., Caen, J. & Canviet, J.: Platelet aggregation increased plasma level of von Willebrand factor in diabetics with retinopathy. *Diabetologia*, 11, 307-312 (1975).
- 107) Almer, L. O., Pandolfi, M. & Nilsson, I. M.: Diabetic retinopathy and the fibrinolytic system. *Diabetes*, 24, 529-534 (1975).
- 108) Miller, J. A., Gravellese, E. & Bunn, H. F.: Nonenzymatic glycosylation of erythrocyte membrane proteins. Relevance to diabetes. *J. Clin. Invest.*, 65, 896-901 (1980).
- 109) Paulsen, E. P. & Koury, M.: Hemoglobin A<sub>1c</sub> levels in insulin-dependent and -independent diabetes mellitus. *Diabetes*, 25, 890-896 (1976).
- 110) van Haeringen, N. J., Oosterhuis, J. A., Tepstra, J. & Glasius, E.: Erythrocyte aggregation in relation to diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 9, 20-24 (1973).
- 111) Trope, G. E., Lowe, G. D. O. & Ghafour, I. M.: Blood viscosity in proliferative diabetic retinopathy and complicated retinal vein thrombosis. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.*, 103, 108-110 (1983).
- 112) 中田安彦, 長嶺文雄, 村上啓治, 三村悟郎: 冠動脈硬化重症度の進展に及ぼす糖尿病の影響. 特に脂質代謝異常および性差の相互作用について. 動脈硬化, 20, 545-553 (1992).
- 113) Friedenwald, J. S.: Disease processes versus disease pictures in interpretation of retinal vascular lesions. *Arch. Ophthalmol.*, 37, 403-427 (1947).
- 114) Yanoff, M. & Fine, B. S.: *Ocular Pathology, A Text and Atlas*, 2nd ed., p710-739, Harper & Row, Philadelphia, 1982.
- 115) 生井 浩, 富永佳也, 猪俣 孟, 宇賀茂三, 岡田哲郎: 網膜毛細血管硬化“Capillarosclerosis retinae”の提唱とその概念. 1. 加齢(老化過程)及び良性高血圧症に於ける網膜毛細血管病変並びに網膜毛細血管と視神経乳頭内網膜毛細血管病変の対比. 日眼会誌, 72, 553-562 (1968).
- 116) 猪俣 孟, 大西克尚, 向野利彦, 石橋達朗: 血管病変. 網脈絡膜疾患の臨床病理(猪俣 孟, 大西克尚, 向野俊彦, 石橋達朗編), 第1版, 32-39頁, 医学書院, 東京, 1989.
- 117) 上田幸生: 糖尿病患者の血清脂質および血清リポ蛋白リパーゼ活性. 糖尿病, 24, 877-890 (1981).
- 118) 山田信博: 糖尿病と動脈硬化症. 内科, 70, 67-74 (1992).
- 119) Witztum, J. L., Mahoney, E. M., Branks, M. J., Fisher, M. Elam, R. & Steinberg, D.: Nonenzymatic glycosylation of low-density lipoprotein alters its biologic activity. *Diabetes*, 31, 283-291 (1982).
- 120) Brownlee, M., Cerami, A. & Vlassara, H.: Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N. Engl. J. Med.*, 318, 1315-1321 (1988).
- 121) 栢森 亮: 糖化低比重リポ蛋白(Glycosylated LDL)の代謝動態に関する基礎的研究. 核医, 26, 1513-1521 (1989).
- 122) 藤原隆一, 中井継彦: 糖尿病におけるリポ蛋白異常と動脈硬化. 臨科学, 27, 440-449 (1991).
- 123) 木下 真, 寺本民生: 高脂血症と動脈硬化症. 内科, 70, 54-59 (1992).
- 124) 及川眞一, 藤井 豊, 堀 三郎, 鈴木教敬, 佐久間恵里子, 小林英俊: 糖尿病における Modified LDL とヒト動脈壁平滑筋細胞の DNA 合成. 糖尿病, 29, 1125-1126 (1986).
- 125) 原納 優, 佐藤 啓: 動脈硬化症と糖尿病. 総合臨, 41, 2564-2569 (1992).
- 126) Ditzel, J., Nielsen, N. V. & Kjaergaard, J.-J.: Hemoglobin A<sub>1c</sub> and red cell oxygen release capacity in relation to early retinal changes in newly discovered overt and chemical diabetics. *Metabolism*, 28, 440-447 (1979).
- 127) 石川 清: 糖尿病性網膜症の治療と病態. 日眼会誌, 84, 1787-1825 (1980).
- 128) 木畑正義, 宮原 潔, 正路浩二郎, 佐野 清, 的場邦和, 淵本武文, 鴨井正樹: 糖尿病患者における HDL-C の検討. 糖尿病, 22, 1043-1054 (1978).
- 129) Badimon, J. J., Badimon, L., Galvez, A., Dische, R. & Fuster, V.: High density lipoprotein plasma fractions inhibit aortic fatty streaks in cholesterol-fed rabbits. *Lab. Invest.*, 60, 455-461 (1989).
- 130) 村勢敏郎, 板倉弘重: 血中リポ蛋白リパーゼ活性と HDL-コレステロール濃度. 医学のあゆみ, 123, 159-160 (1982).
- 131) Duell, P. B., Oram, J. F. & Bierman, E. L.: Nonenzymatic glycosylation of HDL resulting in inhibition of

high-affinity binding to cultured human fibroblasts. *Diabetes*, **39**, 1257-1263 (1990).

132) Nagano, Y., Arai, H. & Kita, T.: High density lipoprotein loses its effect to stimulate efflux of cholesterol from foam cells after oxidative modification. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **88**, 6457-6461 (1991).

133) 空野浩司, 山田信博: コレステロール代謝におけるアポEの意義. 特にアポE静注の効果. *動脈硬化*, **18**, 269-276 (1990).

134) Nordlander, S., Östman, J., Cerasi, E., Luft, R. & Ekelund, L. G.: Occurrence of diabetic type of plasma FFA and glycerol responses to physical exercise in prediabetic subjects. *Acta Med. Scand.*, **193**, 9-21 (1973).

135) Beckett, A. G. & Lewis, J. G.: Mobilization and utilization of body fat as an etiological factor in occlusive vascular disease in diabetes mellitus. *Lancet*, **2**, 14-18 (1960).

136) Hoak, J. C., Warner, E. D. & Connor, W. E.: Platelets, fatty acids and thrombosis. *Circ. Res.*, **20**, 11-17 (1967).

137) Hoak, J. C., Poole, C. F. & Robinson, D. S.: Thrombosis associated with mobilization of fatty acids. *Am. J. Pathol.*, **43**, 987-998 (1964).

138) Bloom, W. L.: Blood vessel binding of free fatty acid

and venous thrombosis. *Metabolism*, **16**, 777-786 (1967).

139) 荒木 實, 小林彰雄, 松崎純子, 鴨下 泉, 堀内 光: 糖尿病性網膜症の発症と糖, 脂質代謝. 10年間追跡調査. *日眼会誌*, **85**, 315-321 (1981).

140) Ikeda, Y., Handa, M., Kawano, K., Kamata, T., Murata, M., Araki, Y., Anbo, H., Kawai, Y., Watanabe, K. & Itagaki, I.: The role of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress. *J. Clin. Invest.*, **87**, 1234-1240 (1991).

141) 内藤周幸: 脂質代謝と動脈硬化症. *動脈硬化*, **9**, 501-523 (1981).

142) 内藤周幸: 動脈硬化の成因を追求して. *動脈硬化*, **20**, 469-479 (1992).

143) 村上元孝, 小竹 要, 松田 保, 恩地一彰, 梅田俊彦, 西野哲男: 血栓症の成因. *日臨*, **23**, 1734-1746 (1965).

144) 松田 保: Hypercoagulability と血栓. *血液と脈管*, **1**, 485-495 (1970).

145) 折田義正: 腎・尿路系の疾患. 腎機能の評価. *内科学* (武内重五郎, 上田英雄編), 第3版, 794-798頁, 朝倉書店, 東京, 1984.

146) 米村大蔵, 河崎一夫, 石川千秋: 高浸透圧溶液点滴時にみられた ERG 変化. *日眼会誌*, **80**, 1610-1616 (1976).

**Retinal Pigment Epitheliopathy in Diabetes Mellitus** Youji Segawa, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med Soc.*, **103**, 743—781 (1994)

**Key words** retinal pigment epithelium, bicarbonate, electro-oculogram, electroretinogram, diabetes mellitus

#### Abstract

The prevalence of retinal pigment epitheliopathy was studied mainly with electro-oculographical tests in patients with diabetes mellitus. The electro-oculographical tests used here were the 7% NaHCO<sub>3</sub> response, the hyperosmolarity response, the Diamox response and the conventional L/D ratio. The oscillatory potential of the electroretinogram was also studied. In addition, the present study describes the correlation between these electrophysiological findings and clinical laboratory data. Out of 84 diabetic eyes the 7% NaHCO<sub>3</sub> response was subnormal in 44 eyes, while the L/D ratio was subnormal in only 2 eyes. As diabetic retinopathy progressed, the peak latency of the first deflection (O<sub>1</sub>) of the oscillatory potential became prolonged and its amplitude became progressively reduced. The amplitudes of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response and the hyperosmolarity response also progressively decreased as the retinopathy stage was advanced. The amplitude of the Diamox response, however, showed no correlation with the retinopathy stage and the other electrophysiological findings. The prevalence of abnormalities was higher with the 7% NaHCO<sub>3</sub> response than with the L/D ratio, the hyperosmolarity response, the Diamox response or the electroretinogram at all retinopathy stages. The 7% NaHCO<sub>3</sub> response was subnormal in all eyes at preproliferative and proliferative stages as well as in 52 out of 116 eyes with no visible retinopathy. The 7% NaHCO<sub>3</sub> response was more sensitive than the peak latency of O<sub>1</sub> in detecting early retinal disorders in diabetes. Diabetic retinal pigment epitheliopathy frequently preceded ophthalmoscopic retinopathy, and the 7% NaHCO<sub>3</sub> response was the most sensitive among the clinically available EOG tests for detecting diabetic retinal pigment epitheliopathy. The amplitude of the 7% NaHCO<sub>3</sub> response was related to non-esterified fatty acid (NEFA), high density lipoprotein and apolipoprotein A-I, and inversely related to blood urea nitrogen (BUN), triglyceride, very low density lipoprotein (VLDL), apolipoprotein B and fibrin degradation product. The O<sub>1</sub> peak latency was related to VLDL and BUN, and inversely related to apolipoprotein E.

The amplitude of the hyperosmolarity response was inversely related to glycosylated hemoglobin A<sub>1</sub> and A<sub>1c</sub>. The amplitude of the Diamox response was inversely related to NEFA. Thus, the 7% NaHCO<sub>3</sub> response was readily suppressed in diabetic patients with atherosclerosis and hypercoagulable conditions. The hyperosmolarity response was suppressed in patients with poor diabetic control. The Diamox response was suppressed in patients with a hypercoagulable condition. These risk factors would play an important role in the pathogenesis of retinal disorders in diabetes.